Рекомендації другої міжнародної погоджувальної конференції з перипротезної інфекції

КОНСЕНСУС

Голови:
Джавад Парвізі, Торстен Герке

Український переклад
за загальною редакцією
доктора медичних наук,
професора Коржа М. О.
та *доктора медичних наук,*
професора Філіпенка В. А.

Харків
2019

Назва оригіналу: Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection

The original English language work has been published by Data Trace Publishing Company.

Copyright © 2018 by International Consensus Group LLC. All rights reserved.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without written permission from the publisher, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews.

Усі права захищено. Книга є об'єктом авторського права. Передрукувати і відтворювати книгу в будь-якій формі загалом або частково без письмового дозволу заборонено.

Запропоноване видання призначене, щоб надати докладні й надійні дані із зазначеної тематики. Під час роботи над цією книгою видавець та автори не надавали медичних або інших професійних послуг. Якщо ви потребуєте консультації лікаря або іншої експертної допомоги, будь ласка, зверніться до відповідного фахівця.

Інформація, наявна в цьому документі, є лише рекомендацією для практиків, які працюють із пацієнтами з інфекцією опорно-рухового апарату, її не варто розглядати як стандарт із надання лікарської допомоги.

Приймаючи рішення для кожного конкретного пацієнта, лікарі повинні спиратися на власні знання та інтуїцію, проте в деяких випадках вони можуть відрізнятися від інформації, зазначеної в цьому дослідженні.

Дякуємо шановним MD FRCS Javad Parvizi та MD Thorsten Gehrke, які дозволили нам перекласти Консенсус по-українськи.

Український переклад здійснили:
д.м.н. Бондаренко С.Є.
к.м.н. Мезенцев В.О.
к.м.н. Танькут О.В.
к.м.н. Підгайська О.О.
Марущак О.П.
Арутюнян З.А.
Нестеренко О.С.
Беднауі А.А.
Болховітін Н.П.

Зміст

Перелік скорочень 5

Учасники 7

ЗАГАЛЬНІ ПИТАННЯ 13

Розділ 1. Профілактика 14

1.1. Місцеві чинники, пов'язані з пацієнтом 14

1.2. Загальні чинники, пов'язані з пацієнтом 28

1.3. Зниження ризику з боку пацієнта, місцеві чинники 57

1.4. Зниження ризику з боку пацієнта, загальні чинники 65

1.5. Зниження ризику, місцеві чинники 73

1.6. Зниження ризику, загальні чинники 78

1.7. Антимікробні препарати (системні) 84

1.8. Антимікробні препарати (місцеві) 104

1.9. Підготовка операційного поля 119

Розділ 2. Діагностика 132

2.1. Визначення термінів 132

2.2. Лабораторна діагностика 138

2.3. Ізоляція патогена, культури 151

2.4. Ізоляція патогена 166

2.5. Візуалізація 177

Розділ 3. Лікування 189

3.1. Антимікробні засоби 189

3.2. Багатопрофільні питання 202

КУЛЬШОВИЙ ТА КОЛІННИЙ СУГЛОБИ 213

Розділ 1. Профілактика 214

1.1. Профілактика, пов'язана з пацієнтом 214
1.2. Зниження ризику 237
1.3. Антимікробні препарати (системні) 248
1.4. Антимікробні препарати (місцеві) 262
1.5. Хірургічна техніка 266
1.6. Фактори, пов'язані з ендопротезом 273
1.7. Післяопераційні питання 290

Розділ 2. Діагностика 295

2.1. Визначення термінів 295
2.2. Алгоритм 311
2.3. Лабораторні аналізи 329
2.4. Ізоляція патогена й культури 343
2.5. Повторне ендопротезування 353

Розділ 3. Фактори пов'язані зі збудником 372

Розділ 4. Грибкова перипротезна інфекція 381

4.1 Діагностика та лікування 381

Розділ 5. Лікування 388

5.1. Алгоритм 388
5.2. Дебридмент та збереження ендопротеза 394
5.3. Одноетапне ревізійне ендопротезування 422
5.4. Двоетапне ревізійне ендопротезування зі спейсером 432
5.5. Двоетапне ревізійне ендопротезування 451
5.6. Хірургічна техніка 458
5.7. Фактори, пов'язані з ендопротезом 477

БІОПЛІВКИ 485

Розділ 1: Формування 486

Розділ 2: Руйнування 504

Перелік скорочень

ААР — Американська асоціація ревматологів
ААХККС — Американська асоціація хірургів кульшових і колінних суглобів
АБ — антибіотикопрофілактика
АКШ — артеріальне коронарне шунтування
АР/МП — анти-ревматичні/модифікуючи препарати
АМП — антимікробні пептиди
БСБ — безсимптомна бактеріурія
БПЗП — базисні протизапальні препарати
ВААРТ — високоактивної антиретровірусної терапії
ВАШ — візуально-аналогова шкала
ВВН — внутрішньовенне введення наркотиків
ВІТ — відділення інтенсивної терапії
ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоровя
ВР — відносний ризик
ВШ — відношення шансів
ГА — гідроксиапатит
ГД — гемодіаліз
ГК — глюкокортикоїди
ДІ — довірчий інтервал
ДАІЗ — дебрідмент, антибіотики, ірігація, збереження імпланта
ДШКТ — деконтамінація шлунково-кишкового тракту
ЗКЛ — загальна кількість лімфоцитів
ЗТП — збагачена тромбоцитами плазма
ІД — Ірігація і дебрідмент
ІМТ — індекс маси тіла
ІОХВ — інфекція області хірургічного втручання
ІСВШ — інфекція сечовивідних шляхів
КК — кліренс креатиніну
КНС — коагулазонегативні стафілококи
КС — колінний суглоб
КСБ — кислотостійкі бактерії
КТ — комп'ютерна томографія
КУО — колонійутворювальні одиниці
КшС — кульшовий суглоб
ЛМБД — мікробіологічне дослідження
МІК — мінімальна інгібувальна концентрація
МКББ — мінімальна концентрація, що блокує біоплівку

МКЕБ — мінімальна концентрація протимікробних препаратів для ерадикації біоплівки
МЛНТ — метод лікування негативним тиском
МНВ — міжнародне нормалізоване відношення
МО — морбідне ожиріння
МРТ — магнітно-резонансна томографія
НМГ — низькомолекулярні гепарини
НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати
ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція
ПММА — поліметилметакрилатний цемент
ПМН — поліморфоядерні нейтрофіли
ПОЛ — перекисне окислення ліпідів
ППІ — перипротезна інфекція
ПП — період перебування
ППОН — повітряно-припливна обігрівальна накидка
ПІХО — промивання й хірургічне оброблення
ПТЕС — планове тотальне ендопротезування суглобів
ПТЛ — протитуберкульозного лікування
РГНАП — розширена грам-негативна антибактеріальна профілактика
РЗ — ревматоїдні захворювання
РКД — рандомізоване контрольоване дослідження
РСА — реакції, схожі на алергічні
САТ — супресивна антибактеріальна терапія
СВ — стандартне відхилення
СРБ — С-реактивний білок
Т1/2 — період напіввиведення
ТЕКС — тотальне ендопротезування колінного суглоба
ТЕКшС — тотальне ендопротезування кульшового суглоба
ТЕЛА — тромбоемболія легеневої артерії
ТЕС — тотальне ендопротезування суглобів
ТК — транексамова кислота
ТН — трансплантація нирки
ТПС — тривалість перебування у стаціонарі
ТСО — трансплантація солідних органів
УЗД — ультразвукове дослідження
ФГДС — фіброгастродуоденоскопія
ХГ — хлоргексидин
ХПП — хірургічна протимікробна профілактика
ХЗН — хронічне захворювання нирок
ЦД — цукровий діабет
ЦКЗ — центр контролю захворювань
ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів
ACS — Американський коледж хірургів
MRSA — метицилінорезистентний Staphylococcus aureus
MSIS — Товариство Інфекцій М'язовоскелетної системи
MRSE — метицилінорезистентний Staphylococcus epidermidis
MSSA — метициліночутливий Staphylococcus aureus
VRE — ванкоміцинорезистентні ентерококи
HBV — вірус гепатиту В
HCV — вірус гепатиту С
IDSA — Американське товариство інфекційних хвороб
IVDA — наркомани, які вживають наркотики внутрішньовенно
PL — задньолатеральний (PL) доступ
LMWH — низькомолекулярний гепарин
MIS — мінімально-інвазивна хірургія

Учасники

Afghanistan
Mohammadi, Faizullah

Algeria
Hamidani, Mourad

Angola
Joaquim, Guilhermino
Gonçalves, Bruno

Argentina
Autorino, Carlos M.
Burgo, Federico J.
Bùaro, Martin
Carbo, Lisandro
Del Sel, Hernan
Farfalli, Germán Luis
Flores, Henry
Ottolenghi, Juan
Piuzzi, Nicolas S.
Sanchez, Marisa
Sayago, Gustavo
Silberman, Andrés
A.Slullitel, Gaston

Australia
Aboltins, Craig A.
Choong, Peter Clark,
Ben Coward,
Jonathan de Steiger,
Richard Graves,
Stephen Khan,
Riaz Manning,
Laurens Page,
Richard Peel, Trisha N.
Rapisarda, Antony
Solomon, Bogdan Sorial,
Rami Tetsworth,
Kevin van der Rijt,
Adrian Yates, Piers

Austria
Coraça-Huber, Débora
Winkler, Heinz

Azerbaijan
Alizadeh, Chingiz
Gahramanov, Aydin
Jalilov, Yashar

Bangladesh
Amjad Hossain,
Mohammad

Belarus
Gerasimenko, Michael

Belgium
Cornu, Olivier
Metsemakers,
Willem-Jan Neyt,
Jeroen Thienpont,
Emmanuel Yombi, Jean

Bolivia
Fuentes, Christian

Bosnia and Herzegovina
Gavrankapetanović, Ismet

Brazil
Alencar, Paulo Barrèo,
João Mauricio Busato,
Thiago Costa Salles,
Mauro Jose Cury,
Marco Bernardo Gomes,
Luiz S Marcelino
Hernandez, Arnaldo
Ivo Carvalh o,
Pedro Matos,
Juliana Munhoz Lima,
Ana Lucia Pécora,
José Ricardo Rudelli,
Sergio Teloken, Marco

Bulgaria
Kinov, Plamen Mihov,
Kalin

Canada
Abdelbary, Hesham
Backstein, David Carli,
Alberto Embil,
John M. Ghert,
Michelle King,
Graham Malo,
Michel Matar,
Wadih Y. McKee,
Michael Powell,
James Sa. r, Oleg Sukeik,
Mohamed Turgeon,
Thomas Vasarhelyi,
Edward

Chile
Diaz, Claudio Mella,
Claudio Parra Aguilera,
Samuel Schweitzer,
Daniel

China
Cao, Li Chen,
Jiying Dang,
Xiaoqian Guo,
Shengjie Hu,
Ruyin Huang,
Wei Lin, Jianhao Shao,
Hongyi Shen, Bin Shen,
Hao Tang, Wai Man
Tian, Shaoqi Wang,
Qiaojie Weng,
Xisheng Wu, Lidong Xu,
Chi Yan, Chun Hoi
Zeng, YiRong Zhang,
Wenming Zhang,
Xianlong Zhou,
Yixin Zhou, Yong Gang

Colombia
Bautista, Maria Piedad
Bonilla León,
Guillermo A. Calixto,
Luis F. Cortes Jiménez,
Luis E. García Ricaurte,
Julio César García,
Maria Fernanda Lara
Cotacio, Gilberto Leal,
Jaime A. Llinás Volpe,
Adolfo Lopez,
Juan Carlos Manrique,
Jorge Martínez,
Saùl Monsalvo,
Daniel Palacio Villegas,
Julio César Pesantez,
Rodrigo Pinzon, Andres
Ramirez, Isabel Restrepo,
Camilo Reyes,
Francisco Rocha,
Cesar H. Sánchez Correa,
Carlos A. Stangl,
Paul Suarez, Cristina

Costa Rica
Villafuerte, Jorge A.

Croatia
Bićanić, Goran Bohaček,
Ivan Ivković, Alan

Czech Republic
Gallo, Jiri
Jahoda, David

Denmark
Gromov, Kirill Gundtoft,
Per Kjaersgaard-
Andersen, Per Lange,
Jeppe Moser,
Claus Overgaard, Soeren

Dominica
Leibnitz, Martinez

Ecuador
Alemán, Washington
Barredo, Ramón Bracho,
Carlos Gomez,
José Naula, Victor

Egypt
Abdel Karim,
Mahmoud Ebied,
Ayman ElGanzoury,
Ibrahim Emara,
Khaled J. Osman,
Wael Samir Saleh,
Usama H.

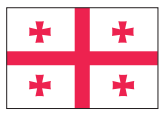
El Salvador
Orlando Villanueva,
Andres

Estonia
Mätson, Aare Mì, Piret

Finland
Puhto, Ari-Pekka Puhto,
Teija Virolainen, Petri

Former Yugoslav Republic of Macedonia
Cirivri, Jasmin Talevski,
Darko Bozinovski, Zoran

France
Argenson, Jean Noël
Bauer, Thomas Ferry,
Tristan Jacquot,
Adrien Jenny,
Jean-Yves Lustig,
Sébastien Mansat,
Pierre Senneville, Eric



Georgia
Loria, Giorgi Zimlitski,
Mikheil

Germany
Alt, Volker Bonanzinga,
Tommaso Citak,
Mustafa Fayaz,
Hangama Frommelt,
Lars Gehrke,
Thorsten Grupp,
Thomas Haasper,
Carl Hube,
Robert Janz,
Viktor Kendoff,
Daniel Krenn,
Veit Lausmann,
Christian Lohmann,
Christoph Perka,
Carsten Plöger,
Milena M. Reisener,
Marie-Jacque Richter,
Jens Rohde,
Holger Stiehler,
Maik Suda,
Arnold Thomas,
Peter Tiemann,
Andreas Wagner,
Christof Wimmer,
Mà hias Winkler,
Tobias Zahar, Akos

Greece
Babis, George
Karachalios,
Theofi los Komnos,
Georgios Malizos,
Konstantinos (Kostas)
Mavrogenis,
Andreas F. Nikolaou,
Vasileios Papadopoulos,
Antonios I. Papagelopoulos,
Panayiotis J. Tsiridis,
Eleftherios

Guatemala
Herrera, Donaldo Neftali
Manzo

Hungary
Bucsi, László
Skaliczki, Gábor

India
Ashraf, Jamal Johari,
Ashok Malhotra,
Rajesh Mullaji,
Arun Pachore,
Javahir Poojary,
Aruna Rajgopal,
Ashok Sancheti,
Parag Shah, Jay Sharma,
Rajeev Shè y,
Gautam Shyam,
Ashok Tapasvi,
Sachin Vaidya, Shrinand

Indonesia
Budhiparama,
Nicolaas Utomo,
Dwikora Novembri

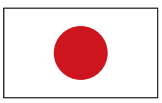
Iran
Aalirezaie, Arash
Abolghasemian,
Mansour Alijanipour,
Pouya Enayatollahi,
Mohammad Ali Ghazavi,
Mohammad Javid,
Mahzad Mortazavi,
Javad Parsa,
Ali Razi, Mohammad
Shahcheraghi,
Hossain Vahedi,
Hamed Yazdi, Hamidreza

Iraq
Saeed,
Mohammad Wahhab,
Mahmood Shahab

Ireland
Beverland,
David Cashman,
James Kenny,
Paddy Keogh,
Peter Lynch,
Maureen Mallon,
Paddy Mulhall,
Kevin O'Byrne,
John Sheehan, Eoin

Israel
Heller, Snir Kosashvili,
Yona Schwaber,
Mitchell Shohat,
Noam Velkes, Steven

Italy
Arciola, Carla Renata
Ascione,
Tiziana Balato,
Giovanni Baldini,
Andrea Benazzo,
Francesco Burastero,
Giorgio Calafi ore,
Giuseppe Capanna,
Rodolfo Catani,
Fabio Compagnoni,
Riccardo Da Rin de
Lorenzo,
Ferdinando De Vecchi,
Elena Drago,
Lorenzo Esposito,
Silvano Falez,
Francesco Ferrari,
Mà eo Carlo
Franceschini,
Massimo Marcacci,
Maurilio Morè i,
Biagio Papalia,
Rocco Pellegrini,
Antonio Riccio,
Giovanni Romagnoli,
Mà eo Romanó, Carlo L.
Rossi, Roberto Sessa,
Giuseppe Zagra, Luigi



Japan
Hyonmin, Choe Inaba,
Yutaka Inoue,
Daisuke Kobayashi,
Naomi Matsushita,
Kazuhiko Morii,
Takeshi Tanaka,
Yasuhito Tsuchiya,
Hiroyuki Uchiyama,
Katsufumi Yamada, Koji

Kazakhstan
Birzhan, Malik

Kenya
Kigera, James W. M.
Lelei, Kibor Page,
Jonathan

Kosovo
Karakushi, Ardian

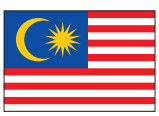
Kyrgyzstan
Sheraliev, Azat

Latvia
Studers, Peteris Vigante,
Dace

Lebanon
Chaftari, Raja
Nahouli, Hasan

Libya
Rashed, Mohamed

Lithuania
Kvederas,
Giedrius Smailys,
Alfredas Stucinskas,
Justinas



Malaysia
Azlina, Amir Abbas
Choon, David

Mexico
Diaz-Borjon,
Efrain Encalada,
Iván Franco-Cendejas,
Rafael Gómez-García,
Felipe Merida,
Everth Ortega-Peña,
Silvestre Rivero-Boschert,
Salvador Rubio-Avila,
Jorge Velázquez Moreno,
Job Diego

Moldova
Antoci, ValentinAntoci,
Valentin (Senior)

Nepal
Jha, Sudhanshu

Netherlands
Geurts, Jan
Glaudemans, Andor
Goosen, Jon
Hellemondt, Gijs
Jù e, Paul Meermans,
Geert Moojen, Dirk-Jan
Nelissen, Rob Nijhof,
Marc Ploegmakers,
Joris Poolman,
Rudolf Scheper,
Henk Schreurs,
Berend Willem van de
Sande, Michiel van de
Wal, Robert Verhaar,
Jan (A.N.) Vogely,
Charles Wagenaar,
Frank-Christiaan
Willems, Jaap
Wouthuyzen-Bakker,
Marjan

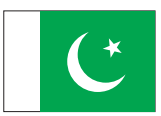
New Zealand
Hooper, Gary Vince,
Kelly Young, Simon W.

Nicaragua
Gutierrez, Vicky

Nigeria
Akonjom,
Mandus Ogedegbe,
Felix Saheed,
Yakub Sough, Thomas

Norway
Berdal, Jan Erik
Westberg, Marianne Wik,
Tina Strømdal Witsø,
Eivind

Oman
Al-Maskari, Sultan
Allami, Mohamad



Pakistan
Noor, Syed Shahid
Najjad, Muhammad
Kazim Rahim Siddiqi,
Muhammad Ather
Chinoy, Muhammad
Amin

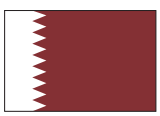
Panama
Ford Jr, Edmundo
Saldaña, Ariel

Peru
Lizarraga Ferrand,
Marcelo Luque,
Jose Quevedo, María S.
Suárez, Rolando

Philippines
Paner, Nilo Pujalte Jr.,
Jose

Poland
Bialecki, Jerzy
Kruczyński, Jacek
Marczyński, Wojciech
Markuszewski, Jacek

Portugal
Barreira, Pedro Cabral,
Rui Manuel Vicente
Claro, Rui Fonseca de
Freitas, João Paulo
Nogueira de Sousa,
António Sousa, Ricardo



Qatar
Abuodeh, Yousef

Romania
Iovanescu, Liviu

Russia
Bozhkova, Svetlana
Karpukhin, Aleksey
Murylev, Valeriy
Nikolaev, Nikolay
Oshkukov, Sergei
Sankaranarayanan
Arumugam, Saravanan
Shubnyakov, Igor
Tikhilov, Rashid
Voloshin, Viktor
Zagorodniy, Nikolay

Saudi Arabia
Ilyas, Imran Manzary,
Mojieb

Serbia
Radoičić, Dragan

Singapore
Nung, NgaiYeo,
Seng Jin

Slovakia
Almási, Jozef

Slovenia
Mihalič, Rene Trebše,
Rihard

South Africa
South Africa Ferreira,
Nando Frantzen,
Doron J. M. Kyte,
Richard Le Roux,
Theo L. B. Marais,
Leonard Mokete, Lipalo

South Korea
Chang, Chong Bum
Cho, Jeongeun Ha,
Yong-Chan Han,
Seung Beom Kim,
Kang-il Kim,
Tae-Kyun Koh,
In Jun Koo,
Kyung-Hoi Lee,
Young-Kyun

Spain
Amat Mateu,
Carles Antuña,
Samuel Ares,
Oscar Baeza,
Jose Barco Laakso,
Raul Benito,
Natividad Bori,
Guillem Caba,
Pedro Cabo,
Javier Francisco Cobo
Reinoso,
Javier Cordero-Ampuero,
José Corona,
Pablo S. Del Pozo,
Jose L. Erice,
Alejo Esteban,
Jaime Font-Vizcarra,
Lluís García-Bógalo,
Raul Gomez-Barrena,
Enrique Guerado,
Enrique Guerra, Ernesto
Horcajada, Juan Pablo
Llopis,
Rafael Lora-Tamayo,
Jaime Marchán Garcia,
Isidor Marín-Peña,
Óliver Martinez Pastor,
Juan C. Montañez,
Elvira Montilla,
Francisco Mora,
José M. Murillo,
Oscar Neira, Inma
Núñez-Pereira,
Susana Pigrau,
Carles Portillo,
María Eugenia
Puig-Verdié, Lluis
Ramirez Valencia,
Manuel Rodrigo,
Carlos Rodriguez-Pardo,
Dolors Soriano,
Alex Teixidor,
Jordi Tibau Olivan,
Rafael Torrens,
Carlos Velez, Roberto

Sudan
Mustapha Al-Bushra,
Emad

Sweden
Åkesson, Per Diefenbeck, Michael Ekelund, Anders Hailer, Nils Lazarinis, Stergios Lidgren, Lars Mohaddes, Maziar Rolfson, Ola Stefánsdó ir, Anna W-Dahl, Annettè

Switzerland
Achermann, Yvonne Borens, Olivier Clauss, Martin Eijer, Henk Gerber, Christian Hirschmann, Michael Hoff meyer, Pierre Kohl, Sandro Morgenstern, Mario Moriarty, Fintan Sendi, Parham Uçkay, Ilker Wahl, Peter Zimmerli, Werner

Taiwan
Chang, Yuhan Kuo, Feng Chih Lee, Mel

Thailand
Chotanaphuti, Thanainit Phiphobmongkol, Vajarin Sukhonthamarn, Kamolsak Tanavalee, Aree

Tunisia
Kallel, Sofiene

Turkey
Atilla, Bülent Azboy, Ibrahim Bozkurt, Murat Köse, Nusret Küçükdurmaz, Fatih Tokgözoğlu, A. Mazhar Tozun, I. Remzi Tuncay, Ibrahim

Ukraine
Bondarenko, Stanislav Pidgaiska, Olga Volodymyr, Filipenko Zazirnyi, Igor

United Arab Emirates
Al Belooshi, Ali Tarabichi, Samih

United Kingdom
Achan, Prim Ahuja, Sashin Alvand, Abtin Blom, Ashley W. Board, Tim N. Falworth, Mark Foguet, Pedro Gambhir, Anil Gant, Vanya Giannoudis, Peter Goswami, Karan Grammatopoulos, George Haddad, Fares Hashemi-Nejad, Aresh Heidari, Nima Hughes, Harriet Jeys, Lee Kay, Peter Konan, Sujith Kunutsor, Setor K. Lambert, Simon Levy, Ofer McNally, Martin Meek, Dominic Mitchell, Philip Montgomery, Alexander Murray, James Oussedik, Sam Petrie, Michael J. Porteous, Andrew Rai, Am Reed, Mike Saeed, Kordo Sandiford, Nemandra A. Sarungi, Martin Scarborough, Mà hew Shivji, Faiz Simpson, Hamish Stockley, Ian Taylor, Adrian Thomas, Peter B. Toms, Andrew Townsend, Robert Webb, Jason Wilson, Mà hew Wynn-Jones, Henry

United States of America
Abboud, Joseph Abdel, Mà hew Abraham, John Adib, Farshad Aiyer, Amiethab Alexander, Bryan Amanatullah, Derek Archdeacon, Michael T. Arnold, William V. Austin, Mà hew Aynardi, Michael Babic, Maja Barlow, Jonathan Barnes, C. Lowry Barrack, Robert Bà enberg, Andrew Bauer, Thomas W. Bedair, Hany Behrend, Caleb Belden, Katherine Bell, Kerri Benevenia, Joseph Berry, Daniel Bingham, Joshua Bini, Stefano Blaha, John David Blaine, Theodore Blevins, Kier Booth, Robert E. Bozic, Kevin Bradbury, Thomas Brause, Barry Bravo, Tricia Brown, Scot A. Brown, Timothy Callaghan, John J. Castañeda, Pablo Castillo, Renan Cats-Baril, William Chang, Gerard Chen, Antonia Cil, Akin Cohen, Mark Cohen, Steven B. Conway, Janet Cooper, Alexus M Courtney, Paul M Craig, Chad Cross, Michael Cvetanovich, Gregory Danoff, Jonathan Darouiche, Rabih O. de Beaubien, Brian Deirmengian, Carl Deirmengian, Gregory K. Del Gaizo, Daniel Della Valle, Craig J. Dennis, Douglas Devlin, Vincent J. Dietz, Mà hew J. Dodson, Christopher Ducheyne, Paul Duquin, Thomas Egol, Kenneth Ehrlich, Garth D Ellington, Kent Englund, Kristin Entezari, Vahid Esterhai, John L. Fang, Taolin Fernando, Navin Fillingham, Yale Fleischman, Andrew Fram, Brianna Frankle, Mark Freiberg, Andrew A. Fuchs, Daniel Galè a, Mà hew Garrigues, Grant E. Garvin, Kevin L. Ghanem, Elie Giori, Nicholas Gleason, Brendan Goel, Rahul González Della Valle, Alejandro Goodman, Stuart Goodman, Susan Granger, Jeff rey Green, Andrew Greenky, Max Greenwald, A. Seth Griffin, William Gutowski, Christina Hadley, Christopher Haggard, Warren Hamlin, Brian Hammoud, Sommer Hansen, Erik Harris, Mitch Hasan, Samer S. Hendershot, Edward Henderson, R. Andrew Henry, Michael Hernandez, Victor Hewlè, Angela Hickok, Noreen Higuera, Carlos A. Hirose, Christopher Holtom, Paul Hotchkiss,

Robert N. Hsu,
Jason Huang,
Ronald Huddleston,
James Iannoti,
Joseph Indelli,
Pier Francesco Iorio,
Richard Itamura,
John Jennings, Jason
Jennings, Jessica Amber
Jiranek, William Johnson,
Aaron Johnson,
Lucileia Joshi,
Manjari Kalbian,
Irene Kaplan,
Jonathan Karam,
Joseph Karas,
Vasili Kates,
Stephen Kaye,
David Keener, Jay Kelly,
Jim Kelly,
Michael Kepler,
Christopher Ketonis,
Constantinos Khatod,
Monti Khazzam,
Michael Kheir,
Mà hew Kheir,
Michael Kim,
Han Jo King, Joseph J.
Klà, Brian A. Klein,
Jason Klement,
Mitchell Koerner,
John Krebs,
Viktor Kudrna,
James Lachiewicz,
Anne Lachiewicz,
Paul Lange, Jeff rey Lee,
Gwo-Chin Levine,
Brè Levine,
William Levy,
Jonathon Lewallen,
David G. Lieberman,
Jay Lombardi,
Adolph Lonner,
Jess H. Lowenberg,
David Malchau,
Henrik Malkani,
Arthur Manner,
Paul Manson,
Theodore Marculescu,
Camelia Marra,
Guido Mason,
J Bohannon Matsen,
Frederick McArthur,
Benjamin A. McFarland,
Edward McLaren,
Alex McLawhorn,
Alexander McPherson,
Ed Mehta,
Samir Memtsoudis,
Stavros G Mighell,
Mark Mihalko,
William M. Miller,
Andy O. Minter, Jon E.
Molloy, Robert Mont,
Michael A.
Moore, Christopher
C. Morrey, Bernard
Morrey, Mark Morris,
Brent Moucha, Calin
S. Muratoglu, Orhun
Murawski, Christopher
D. Nam, Denis Namdari,
Surena Nana, Arvind
Nandi, Sumon Natoli,
Roman Nelson, Charles
Nelson, Sandra Bliss
Noble, Philip C Nodzo,
Scò R Nunley, Ryan
Obremskey, William
T. O'Donnell, Judith
O'Donnell, Richard
O'Driscoll, Shawn
Odum, Susan Oh,
Irvin Oliashirazi, Ali
O'Malley, Michael Ong,
Alvin Orozco, Fabio
Osmon, Douglas R.
Otero, Jesse O'Toole,
Robert Padgè , Douglas
Paolini, Michael
Paprosky, Wayne G.
Parekh, Selene Parvizi,
Javad Patel, Nirav K
Patel, Preetesh Patel,
Robin Patzakis, Michael
Paxton, E. Scò Peat,
Raquel Pedowitz, David
Pelt, Christopher E.
Penna, Sreeram Perry,
Kevin Phillips, K.
Scò Plancher, Kevin
Polkowski, Gregory
Ponzio, Danielle Post,
Zachary Pò inger, Paul
Poultsides, Lazaros
Prieto, Hernan Pulido,
Luis Purtill, James J.
Quinnan, Stephen
Raikin, Steven Ramsey,
Mà hew Randall, R. Lor
Ricchè i, Eric Rihn,
Jeff ery
Rogero, Ryan Romeo,
Anthony Rondon,
Alexander Sabesan,
Vani Saleh, Khaled J.
Sanchez-Sotelo, Joaquin
Savoie, Felix H. Sawyer,
Robert Saxena, Arjun
Schaer, Thomas Schlàerer,
Daniel R. Schmì,
Steven Schoch,
Bradley Schroeder,
Gregory Schwarz,
Edward Schwarzkopf,
Ran Schwechter,
Evan Scuderi,
Giles Sculco,
Peter Segreti, John Seyler,
Thorsten Shahi,
AliSina Shakked,
Rachel Sharkey,
Peter Sheth,
Neil Shilling,
Jack Shirtliff,
Mark Shope,
Alexander J. Sierra,
Rafael J. Silibovsky,
Randi Simpfendorfer,
Claus Smeltzer,
Mark Smith, Eric B.
Smith, Eric L. Soffi n,
Ellen M. Solomkin,
Joseph S. Somerson,
Jeremy Spangehl,
Mark Sporer,
Scò Springer, Bryan D.
Squire, Mà hew W.
Stocks, Greg Stoodley,
Paul Strony, John Suarez,
Juan Suh, Gina Ann
Suleiman, Linda I.
Swiontkowski,
Marc F. Talati, Naasha
Tan, Timothy Tande,
Aaron J. Tarabichi,
Majd Tarity, T. David
Tashjian, Robert
Throckmorton, Thomas
Tornèa III, Paul Tuan,
Rocky S. Urish, Kenneth
Vaccaro, Alexander Virk,
Mandeep Voloshin, Ilya
Vulcano, È ore Ward,
Derek Warren, David
Watson, J. Tracy Weaver,
Michael J. Weber,
Kristy Weistroffer,
Joseph K. Wellman,
Samuel Wenke, Joseph
Whiteside, Leo Williams,
Dustin Williams,
Gerald Windsor,
Russel Winters,
Brian Wongworawat,
Montri D. Woods,
Barrè Yates, Adolph
J. Yian, Edward
Zalavras, Charalampos
Zmistowski, Benjamin
Zuckerman, Joseph

Uruguay
Motta, Fernando

Venezuela
Castro, Julio Garcia,
Gustavo A. Grieco
Silva, Francisco Rafael
Limas, Ruben Molano,
Miguel Serrano Fermin,
Alberto J. Silva, Rosa
Socorro, Nelson Enrique

Wales
Jones, Stephen Morgan-
Jones, Rhidian

Yemen
Binlaksar, Ruwais

Загальні питання

РОЗДІЛ 1. Профілактика

1.1. Місцеві чинники, пов'язані з пацієнтом

1.2. Загальні чинники, пов'язані з пацієнтом

1.3. Зниження ризику з боку пацієнта, місцеві чинники

1.4. Зниження ризику з боку пацієнта, загальні чинники

1.5. Зниження ризику, місцеві чинники

1.6. Зниження ризику, загальні чинники

1.7. Антимікробні препарати (системні)

1.8. Антимікробні препарати (місцеві)

1.9. Підготовка операційного поля

РОЗДІЛ 2. Діагностика

2.1. Визначення термінів

2.2. Лабораторна діагностика

2.3. Ізоляція патогена, культури

2.4. Ізоляція патогена

2.5. Візуалізація

РОЗДІЛ 3. Лікування

3.1. Антимікробні препарати

3.2. Багатопрофільні питання

Розділ 1. Профілактика

1.1. Місцеві чинники, пов'язані з пацієнтом

Автори: *Hao Shen, Peter Thomas, Qiaojie Wang*

ЗАПИТАННЯ 1: Якщо є ураження шкіри (наприклад, фурункул, подряпина, фолікуліт тощо) поблизу або на відстані від прооперованої ділянки, чи передбачає це розвиток у пацієнтів інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ)? Чи потрібно, щоб пацієнти з такими ураженнями шкіри отримали додаткове лікування перед плановим тотальним ендопротезуванням суглобів (ПТЕС)?

Рекомендація: Активні шкірні інфекції, розташовані поблизу або віддалік від прооперованої ділянки, можуть потенційно збільшити ризик розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба в пацієнтів, яким показане планове тотальне ендопротезування суглобів. Тому хірургічне втручання мусять відкласти доти, доки ці ураження не будуть оброблені та/або вилікувані. Хірургічні розтини потрібно розміщувати так, щоб уникати по можливості екзематозних або псоріатичних уражень.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 95 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 2 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Потрібно ефективно оптимізувати хазяїна, щоб мінімізувати ризик розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба до планового тотального ендопротезування суглобів.

Наявність активної інфекції

Бактеріальна інфекція

Для більшості інфекцій на місці післяопераційної рани після тотального ендопротезування кульшового та колінного суглобів джерелом патогенів є ендогенна флора шкіри пацієнта [1, 2]. Бактеріальна інфекція шкіри, як-от фурункул, фолікуліт і бешиха, трапляється в пацієнтів, що зазнають тотального ендопротезування стегна й коліна, хоч ця етіологія не зрозуміла.

Фолікуліт найчастіше спричинено *Staphylococcus aureus* у всіх географічних регіонах згідно з міжнародним дослідженням [3]. Назальне носійство *S. aureus* виявлено у 58 % пацієнтів з фолікулітом/фурункулітом загалом і пов'язане із хронічним фурункульозом [4]. Науковці побоюються, що поширеність

метицилінорезистентних *Staphylococcus aureus* (MRSA) зростає для цих пацієнтів, сягаючи в Північній Америці загального показника MRSA у шкірних і підшкірних тканинних інфекціях у 36 % [3].

Бешиха вражає переважно дорослих пацієнтів на шостому або сьомому десятку (аналогічні демографічні показники наявні в пацієнтів, що зазнали тотального ендопротезування суглобів) і виникає на нижніх кінцівках у понад 80 % випадків. Це почасти зумовлено порушенням шкірного бар'єра (наприклад виразкою на ногах, раною, тріщиною на пальцях стопи, пролежнями), лімфодемою, хронічним набряком або локальними хірургічними операціями. Такий стан здебільшого спричиняють β-гемолітичні стрептококи групи A або більш поширені стрептококи групи B, C або G і лише зрідка стафілококи [5]. Поверхнева піодермія містить дискретні гнійні ураження, майже завжди спричинені β-гемолітичними стрептококами та/або *S. aureus*. Опірність до фузидової кислоти в європейських штамах *S. aureus*, які спричиняють поверхневу піодермію, за останні роки зросла [6]. MRSA — це основний нозокоміальний патоген, який може спровокувати поверхневу піодермію [7].

Збудники цих бактеріальних шкірних інфекцій також є загальними патогенами до інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба після загального тотального ендопротезування [8–11], тобто таке інфікування шкіри розташоване поблизу прооперованої ділянки, тому ризик розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба може потенційно збільшитися.

За таких бактеріальних шкірних інфекцій також може бути деякий ризик виникнення бактеріємії [12]. Хоч заведено вважати, що забрудненість місця проведення операції з віддаленого вогнища інфекції може бути джерелом збудників інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба [13], літератури про вплив віддаленої шкірної інфекції на інфекцію на місці післяопераційної рани/перипротезну інфекцію суглоба від чистої рани мало. У ретроспективному дослідженні 2 349 пацієнтів із чистими хірургічними ранами [14] частота інфікування рани в 53 пацієнтів із віддаленими шкірними інфекціями становила 20,7 % проти 6,9 % у 2 141 пацієнта без віддалених інфекцій ($p < 0{,}001$). Варто зазначити, що в цьому дослідженні більшість процедур не були ортопедичні. Теоретично для пацієнтів із протезами або іншими імплантатуми, встановленими їм під час операції, віддалене обсемінення може бути особливо важливе, оскільки забезпечує глибше вогнище для розвитку інфекції [15].

Грибкова інфекція

Дерматофітоз (тобто лишай) ніг і пахової ділянки не тільки забруднений бактеріями, але може бути порталом для бактерій через тріщини шкіри [12, 16]. Якщо дерматофітоз розташований поблизу розрізів, то може бути ризик зараження тканини в хірургічній рані [17]. Перипротезна інфекція суглоба, спричинена грибковими патогенами, — рідкісна, але складна клінічна проблема [18]. Тому тотальне ендопротезування не мають виконувати, доки ці інфекції не будуть вилікувані незалежно від того, розташовані вони поблизу чи віддалік від місця оперативного втручання.

Особливу увагу варто приділити *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*; раніше — *Propionibacterium acnes*). Цей мікроорганізм не лише знайдений у вугрових висипах на обличчі, але також і на тулубі. Шкіра, багата на жирові залози, становить

особливий ризик зараження інфекцією на місці післяопераційної рани, спричиненої *C. acnes* [19]. У плечовому протезуванні вища частота перипротезної інфекції суглоба, спричиненої *C. acnes* [20–22], тому місцеве передопераційне лікування описують як таке, що недостатньо знижує навантаження *C. acnes* [23]. Нові стратегії, як-от передопераційне використання пероксиду бензоїлу (відомого з місцевої терапії для *acne vulgaris*), виявилися ефективними у зниженні ризику інфікування *C. acnes* [24, 25].

Хвороби шкіри з потенціалом для підвищення мікробного навантаження

Наразі немає досліджень, які оцінюють ризик розвитку інфекції на місці післяопераційної рани, коли розрізи проходять через екзематозні або псоріатичні ураження. Псоріатичні бляшки містять підвищені концентрації бактерій проти незачепленої шкіри, зумовлюючи підвищений ризик зараження [26, 27]. Однак у деяких дослідженнях зазначено, що такого зв'язку немає [28, 29].

Пацієнти, хворі на атопічний дерматит, мають вищий рівень бактеріальної колонізації як на ураженій, так і на нормальній шкірі [30, 31]. У неураженої, нормальної шкіри колонізація *S. aureus* була виявлена у 19 із 30 (63 %) пацієнтів з атопічним дерматитом проти 6 із 25 (24 %) в неатопічних пацієнтів з екземою і 1 із 30 (3 %) у здоровій контрольній групі ($p < 0,05$) [32]. Це означає, що навіть коли розріз зроблений на нормальній шкірі, ризик інфікування імплантату залишається високим, оскільки нормальна шкіра пацієнтів з атопічним дерматитом сильніше колонізована, ніж шкіра здорових пацієнтів. Lim зі співавторами повідомили два випадки перипротезної інфекції суглоба, пов'язані з віддаленим атопічним дерматитом [33].

Ступінь колонізації *S. aureus* також може залежати від тяжкості та тривалості екзематозних уражень. Колонізація під час гострих і хронічних уражень шкіри пацієнтів з атопічним дерматитом помітно різниться, водночас її рівень становить більш ніж 70 % під час гострих уражень і приблизно 30 % під час хронічних уражень [34, 35].

Тому пацієнти з активними шкірними захворюваннями мусять проходити огляд у дерматолога до операції, і кожен курс лікування має контролювати ураження шкіри, щоб зменшити бактеріальне навантаження. Хірургічних розрізів через екзематозні або псоріатичні ураження варто уникати, якщо це можливо.

Виразки

Венозні виразки ніг і виразки діабетичної стопи зазвичай мають бактеріальні забруднення й можуть бути джерелом системного поширення бактерій [36, 37]. Загалом шкірні виразки (включно з новоутвореннями) становлять істотний чинник ризику під час хірургічних втручань [38]. Рекомендовано, щоб вибрану артропластику не проводили в пацієнтів з активними виразками шкіри (активними виразками визначають розриви шкірного бар'єра, крім поверхневих подряпин) [39].

Автори: *Martin Clauss, Oscar Ares, Max Greenky*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи підвищує неправильна гігієна ротової порожнини ризик дальшого зараження інфекцією на місці післяопераційної рани/перипротезною інфекцією суглоба (ІОХВ/ППІ)? Якщо так, то яка роль стоматологічного обстеження в пацієнтів із поганою гігієною зубів у

зниженні ризику розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба?

Рекомендація: Є невеликий, але реальний ризик гематогенного поширення пероральних патогенів у пацієнтів, які зазнають протезування. Пацієнти з поганою гігієною ротової порожнини, яким показане ендопротезування, схильні до підвищеного ризику дальшого розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба. Отже, пацієнти із захворюваннями ротової порожнини й поганим станом зубів мають бути обстежені й вилікувані до ендопротезування.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Перехідна бактеріємія виникає після повсякденного використання зубної щітки й зубної нитки, а також після стоматологічних процедур [1–4]. Пов'язаним із цією перехідною бактеріємією є теоретичний ризик гематологічного поширення, забруднення протеза й дальшого розвитку перипротезної інфекції суглоба. Кілька невеликих досліджень показали зв'язок між бактеріями, виділеними в перипротезній інфекції суглоба й оральній флорі [5–11].

Зважаючи на це, багато хірургів, які виконують ендопротезування, виступають за рутинний огляд зубів перед тотальним ендопротезуванням суглоба (ТЕС). Попри цей теоретичний ризик, є суперечності щодо відношення стоматологічної патології й розвитку інфекції на місці післяопераційної рани. Було кілька великих досліджень, які не встановили зв'язку між стоматологічними процедурами й розвитком перипротезної інфекції суглоба. Одне з проспективних досліджень «випадок-контроль» показало, що підвищеного ризику розвитку перипротезної інфекції суглоба не було в пацієнтів, які зазнали стоматологічних процедур після артропластики [12]. Крім того, антибактеріальна профілактика не зменшувала ризику розвитку перипротезної інфекції суглоба [12]. У проспективному дослідженні «випадок-контроль» Skaar зі співавторами, використовуючи дані «Medicare Current Beneficiary Survey», показали, що зв'язку між стоматологічними процедурами й дальшим розвитком перипротезної інфекції суглоба немає. Це було правильно для пацієнтів, які зазнали процедур як високого, так і низького ризику [13]. У великому ретроспективному огляді Національного реєстру охорони здоров'я Kao зі співавторами ідентифікували 57 066 пацієнтів, яким виконали ендопротезування і які зазнали стоматологічних процедур у післяопераційному періоді. Вони порівнювали цих пацієнтів з тими, хто не зазнавав стоматологічних процедур. Автори не виявили істотної різниці у швидкості розвитку перипротезної інфекції суглоба між двома групами [14]. У 2014 році Lampley зі співавторами порівнювали частоту перипротезної інфекції суглоба в пацієнтів з ендопротезуванням, яким робили стоматологічний скринінг до операції на стегні, і пацієнтів із переломами, які отримували повне тотальне ендопротезування кульшового суглоба (ПТЕКС) або геміартропластіку й не зазнавали стоматологічного скринінгу. Автори не виявили істотних відмінностей у розвитку перипротезної інфекції суглоба між цими двома групами [15].

Попри наведені вище докази, рідкісний ризик розвитку гематогенного поширення періпротезної інфекції суглоба є в невеликої кількості пацієнтів [7, 11]. У дослідженні Bartzokas зі співавторами ідентифікували чотири випадки періпротезної інфекції суглоба, де пероральний патоген був пов'язаний із поганою гігієною зубів [6]. Це підтверджує той факт, що захворюваність на бактеріємію після стоматологічних процедур вища в тих пацієнтів, у яких є зубна патологія й погана гігієна ротової порожнини [16, 17]. З огляду на цей відносно невеликий ризик, кілька досліджень прагнули визначити поширеність стоматологічної патології в популяції інфекції на місці післяопераційної рани. У дослідженні 2011 року Barrinngton і Barrinngton виявили, що 23 % пацієнтів з ендопротезуванням мали стоматологічну патологію [18]. Однак у дослідженні 2014 року Takarski зі співаторами виявили 12 % пацієнтів, які мають стоматологічну патологію, що передувала скринінгу до ТЕС. Крім того, автори використовували багатоваріантний аналіз, визначивши шість факторів ризику поганого стоматологічного догляду: використання наркотичних засобів, споживання тютюну, невідвідування стоматолога протягом 12 місяців, вирвані зуби, старший вік і користування зубною ниткою рідше ніж раз на день [19].

З огляду на брак доказів, що пов'язують стоматологічну патологію та гематогенне поширення інфекції й дальший розвиток періпротезної інфекції суглоба, актуально виконувати стоматологічне обстеження лише пацієнтам з особливими факторами ризику розвитку стоматологічної патології. Однак останні дослідження кинули світло на фактори ризику, пов'язані з потребою виконати додаткові дослідження, щоб визначити, які пацієнти мають пройти обстеження стоматолога після ТЕС.

Автори: *William V. Arnold, Juan Ottolenghi, Mauro Belzino*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи варто чистити зуби до первинного ендопротезування (стегно/коліно/плече/кісточка)?

Рекомендація: Ні. Хоч стоматологічна патологія зафіксована в підгрупі пацієнтів, що зазнають ендопротезування, проспективних контрольованих досліджень, що підтверджують роль доопераційного чищення зубів у зниженні частоти дальшого розвитку періпротезної інфекції суглоба, не здійснювали.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 76 %, не погодилися — 17 %, утрималися — 7 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Докази, що свідчать про зв'язок між стоматологічним захворюванням і ризиком для подальшої інфекції на місці післяопераційної рани й періпротезної інфекції суглоба, обмежені. Відомо, що бактерії у кровотоці звичні після будь-якого стоматологічного лікування [1–4], і це також пов'язане зі звичайними діями в повсякденному житті, зокрема жуванням, чищенням зубів щіткою або зубною ниткою [1, 2]. Проте випадки розвитку бактеріальних інфекцій після чищення зубів не відомі [2].

У кількох звітах про випадки в літературі були зроблені спроби пов'язати перипротезну інфекцію суглоба зі стоматологічним джерелом [5–16]. У них зроблено спробу пов'язати перипротезну інфекцію суглоба з виконаною напередодні операції стоматологічною процедурою, де мікрофлора ротової порожнини спричинила розвиток інфекції. Логічне продовження цього експерименту привело до обов'язкового огляду й лікування в стоматолога перед операцією, покликаних зменшити післяопераційні ускладнення, які можуть бути спричинені мікрофлорою ротової порожнини. У двох дослідженнях зафіксовано стоматологічну патологію у 12–23 % пацієнтів, які планують пройти ендопротезування кульшового чи колінного суглоба [17, 18]. В інших звітах засвідчено поширеність стоматологічної патології між 30 і 50 % у літніх пацієнтів у США [2, 17], причому 23 % дорослих пацієнтів мали невилікуваний каріес; до груп ризику належали літні люди з будинків престарілих, курці, споживачі газованих напоїв, пацієнти з хронічними захворюваннями, зокрема діабетом або ревматичними захворюваннями, а також пацієнти з нижчим соціально-економічним рівнем [17].

Дослідники висловили припущення, що потрібно укласти передопераційний опитувальник, щоб виявляти потенційні групи ризику [18]. Американська академія хірургів-ортопедів (AAOS) та Американська асоціація стоматологів (ADA) опублікували численні рекомендації [19–21] щодо антибіотикопрофілактики стоматологічних процедур для пацієнтів з імплантованим штучним суглобом, але мало зазначили про передопераційне стоматологічне лікування перед ендопротезуванням. Тільки одне дослідження порівняло частоту перипротезної інфекції суглоба серед пацієнтів, яким проводили стоматологічне лікування до ендопротезування, і пацієнтами зі встановленими штучними суглобами, у яких не було такого лікування [22]. Остання група пацієнтів не була передбачуваним контрольним зразком, а радше мала пацієнтів із переломами в ділянці кульшового суглоба, які зазнали ендопротезування. У цьому дослідженні не лише не було справжньої контрольної групи, але й вона мала невелику кількість пацієнтів. Проте висновок зазначеного дослідження полягав у тому, що стоматологічні процедури до ендопротезування значно не знизили перипротезної інфекції суглоба.

Не маючи конкретних даних, ми вважаємо, що звичайні стоматологічні процедури до ендопротезування не передбачені. Варто розуміти, що пацієнти з активним стоматологічним захворюванням або інфекцією можуть перебувати на вищому рівні ризику розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба, тому потрібно докласти всіх зусиль, щоб заздалегідь виявляти таких пацієнтів. Ендопротезування має бути відкладене в пацієнтів, які мають активні інфекції в порожнині рота, доки вони не будуть вилікувані або локалізовані.

Автори: *Filipenko Volodymyr, Max Greenky, Martinez Leibnitz*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи провокує використання сечового катетера під час ортопедичної хірургії ризик виникнення дальшої інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ)?

Рекомендація: Прямий зв'язок між використанням сечового катетера й перипротезною інфекцією суглоба залишається суперечливим. Оскільки в деяких дослідженнях інфекції сечових шляхів (ІСШ) були описані як фактори ризику для

перипротезної інфекції суглоба, ми рекомендуємо здійснювати переривчасту катетеризацію для післяопераційної затримки сечі (ПЗС), або, якщо використано катетер для сечовипускання, видалити його протягом 48 годин після введення, щоб мінімізувати ризик ІСШ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Роль постійного використання сечового катетера й дальший розвиток інфекції не з'ясовані. Однак катетеризація сечового міхура постійним катетером або переривчаста катетеризація пов'язані з розвитком ІСШ [1–4]. ІСШ є однією з основних причин сепсису після тотального ендопротезування суглоба [5]. Ризик ІСШ, як було доведено, безпосередньо пов'язаний із тривалістю використання сечового катетера понад 48 годин [3, 6], що підтверджують наукові праці з артропластики [7, 8].

Зв'язок між післяопераційною ІСШ і перипротезною інфекцією суглоба залишається не з'ясованим. У кількох масштабних дослідженнях не виявлено доказів, що ІСШ спричиняє ризик розвитку перипротезної інфекції суглоба [9–11], однак в інших розвідках наведені докази, що післяопераційні ІСШ спровокували розвиток інфекції [12–15]. Такий ризик теоретично зумовлений бактеріємією й гематогенним шляхом поширення патогенів в організмі, що призводить до розвитку перипротезної інфекції суглоба [16–20]; однак це необов'язково, що доведено в літературі [21–24].

На сьогодні немає дослідження, яке виявило б пряму залежність між сечовими катетерами та інфекцією на місці післяопераційної рани/перипротезною інфекцією суглоба. Однак, з огляду на зв'язок із катетеризацією сечових шляхів та ІСШ, а також залежність між ІСШ і ППІ, катетеризацію сечового міхура мають звести до мінімуму. У нещодавніх дослідженнях пацієнтів, яким виконали ендопротезування, не вводячи постійного катетера, повідомлено про переривчасту катетеризацію для післяопераційного затримання сечі з частотою від 6,4 до 9,7 % у разі використання загальної анестезії або місцевої анестезії без опіоїдів [2, 25, 26]. Це становило понад 90 % пацієнтів, які не зазнали катетеризації. Крім того, у нещодавньому проспективному рандомізованому дослідженні Huang зі співавторами виявили вищу частоту ІСШ у пацієнтів, які мали постійний сечовий катетер, проти тих, хто його не мав [2], і ці результати були підтверджені в іншому дослідженні [4]. Хоч є також дослідження, у яких не повідомлено про відмінності ІСШ серед пацієнтів із постійним катетером і без нього [27–29]. По можливості пацієнти, яким виконуватимуть ендопротезування, не повинні мати постійний сечовий катетер або їм варто здійснювати переривчасту катетеризацію сечового міхура. Натомість якщо пацієнт потребує постійного катетера, його потрібно видаляти через 48 годин.

Автори: *Ricardo Sousa, Young-Kyun Lee*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи є загальний аналіз сечі обов'язковим перед плановим тотальним ендопротезуванням суглоба (ПТЕС)? Якщо так, то як потрібно лікувати безсимптомну бактеріурію до ендопротезування?

Рекомендація: Ні. Загальний аналіз сечі в безсимптомних пацієнтів не рекомендований перед ендопротезуванням. Також немає доказів, які свідчать, що передопераційне лікування безсимптомної бактеріурії матиме якусь користь.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Стурбованість щодо сечостатевої системи як важливого джерела гематогенного поширення бактерій у суглоби виникла ще в 1970-х роках, коли з'явилося кілька звітів про такі випадки [1–3] і ретроспективні дослідження [4] виявили кореляцію між пацієнтами з перипротезною інфекцією суглобів (ППІ) та періопераційною інфекцією сечових шляхів (ППІШ).

Наразі є багато даних, що доводять зв'язок між періопераційною симптоматичною ІСШ та підвищеним ризиком розвитку ППІ [5–16]. Отже, відомо, що за наявності ІСШ потрібно провести лікування, а операцію відтермінувати. Утім, навіть це твердження суперечливе, оскільки деякі звіти не підтверджують таких доказів [17–20]. Однак ці дані не мають бути навмання поширені на такі умови, як безсимптомна бактеріурія (БСБ), адже вони, очевидно, становлять два геть різні клінічні сценарії.

Аналіз сечі використовують як скринінговий тест, щоб діагностувати ІСШ у безсимптомних пацієнтів, і позитивний результат часто неправильно інтерпретують, хибно вважаючи, що в пацієнта є ІСШ [21]. Кілька досліджень присвячені скринінгу безсимптомних пацієнтів з аналізом сечі. Усі вони припускають, що немає жодного стосунку між аномаліями сечі й підвищеним ризиком розвитку ППІ [22–25].

Культури сечі, незалежно від аналізу, як і раніше, є золотим стандартом тесту на виявлення ІСШ у пацієнтів із симптомами і, можливо, найнадійнішим способом ідентифікувати бактеріурію в безсимптомних пацієнтів. У систематичному огляді літератури підтверджено, що БСБ у плановому тотальному ендопротезуванні суглобів зазвичай становить від 5 до 19 % [23, 25–29]. Ця поширеність також узгоджена з попередніми описами поширеності безсимптомних бактеріурій в аналогічних вікових групах населення [30, 31].

Результати щодо можливого зв'язку між БСБ і ППІ незначні й суперечливі. Масштабне (приблизно 2 500 пацієнтів) багатоцентрове дослідження Sousa зі співавторами [29] встановило статистично набагато більший ризик розвитку ППІ у пацієнтів із БСБ [29]. Аналогічно в нещодавньому дослідженні, виконаному в межах Національної системи охорони здоров'я Великій Британії, використане те саме визначення безсимптомної бактеріурії, що й у статистичному дослідженні [23]. З-поміж 5 542 пацієнтів 1 174 (21,2 %) не мали передопераційної культури сечі; натомість 4 368 (78,8 %) мали передопераційну культуру сечі, узяту протягом

року до дати операції; у 140 (3,2 %) з них була передопераційна БСБ. Рівень інфікування у групі БСБ становив 5 % (7/140), що було набагато більше, ніж 0,61 % (26/4 228) у групі, відмінній від БСБ, і 1,96 % (23/1 174) у групі без скринінгу зразка сечі ($p < 0,001$). Різниця не була статистично значуща, однак дослідники також виявили, що група БСБ мала вищу частку ППІ, спричиненої грамнегативними бактеріями, хоч усі пацієнти отримали передопераційне лікування. Попри це, ізолят БСБ був тим самим мікроорганізмом, що й у ППІ, тільки в одному із семи випадків.

Ollivere зі співавторами [32] також вивчали вплив безсимптомної колонізації сечових шляхів у плановій ортопедичній хірургії, хоч були й зосереджені на результатах, відмінних від ППІ. Дослідники встановили, що 38 % (15/39) пацієнтів із передопераційною БСБ мали деяку форму післяопераційного відтермінованого загоєння ран або підтвердженої поверхневої інфекції проти 16 % (83/511) пацієнтів в іншій підгрупі, що призводить до значного збільшення відносного ризику ускладнень [32]. З другого боку, у нещодавньому дослідженні, яке здійснив Honkanen зі співавторами [27], вивчивши 20 000 пацієнтів [27], і в кількох інших менших серіях [23, 25, 26, 28, 33] не виявлено підвищеного ризику. Одне з можливих пояснень цього потенційного статистичного зв'язку полягає в тому, що БСБ — це не фактор ризику, а радше маркер для якоїсь збільшеної сприйнятливості [29, 34].

Зрозумілим під час інтерпретування всіх результатів цього систематичного огляду видається брак чіткого причинно-наслідкового зв'язку. Та й більшість ізолятів ППІ відрізняються від ізолятів, знайдених у сечі безсимптомних пацієнтів, яким мали виконувати ендопротезування [23, 25–29, 33]. Цей висновок допомагає зрозуміти інший очевидний результат, що антибактеріальна терапія БСБ не впливає на післяопераційний ризик ППІ [23, 25–29, 33]. Лікування БСБ не тільки не може впливати на ризик розвитку ППІ, але також, мабуть, не запобігає симптоматичній ІСШ [22,35], що виникає після операції (це може бути ще однією її перевагою).

Дотримуючись чинної тенденції рекомендувати не лікувати безсимптомну бактеріурію, крім випадків із доведеною користю [36], автори цього огляду вважають, що скринінг сечі й лікування безсимптомної бактеріурії до ендопротезування не потрібні. Крім того, порушене сечовипускання в безсимптомних пацієнтів не варто розглядати як показник до затримання операції. Фактично нещодавні дані, очевидно, підтверджують, що регулярний скринінг сечі в безсимптомних пацієнтів до планового ендопротезування не має користі. Bailin зі співавторами [37] дослідили таких пацієнтів до та після операції, щоб проаналізувати вплив нового протоколу на контроль безсимптомних аномалій сечі, покликаний зменшити рецепти антибіотиків. Після того як новий протокол було запроваджено, дослідники зауважили помітно знижене призначення протимікробних препаратів, ґрунтоване на порушеннях сечовипускання як до, так і після операції. Попри це, показники ППІ після тотального ендопротезування не зростали ні в період після оперативного втручання, ні в наступні роки [37]. Lamb зі співавторами [38] запровадили зміну інституційної стратегії, щоб більше, як завжди, не обробляти зразки сечі в ортопедичних доопераційних клініках. Вони проаналізували тимчасові ряди, щоб оцінити вплив цієї зміни на частоту ППІ. До зміни стратегії були досліджені 3 069 пацієнтів, з яких 352 (11,5 %) мали позитивні культури сечі і 43

із 352 (12,2 %) отримували пероральне лікування антибіотиками. Після втручання не призначали жодних додаткових періопераційних курсів антибіотиків для передопераційної БСБ. Перипротезна інфекція суглоба становила 0,03 % (1 із 3 523) упродовж базового періоду, і цей показник істотно не змінився протягом періоду втручання 0,2 % (3 із 1 891). Жодна ППІ під час інтервенційного періоду не була спричинена сечовими патогенами [38]. Проте рекомендують, щоб пацієнт із симптомами, що його тривожать, робив скринінгові тести, зокрема на палички в сечі, кількість білих клітин крові й культуру сечі.

Автори: *Young-Kyun Lee, Bülent Atilla, Andrew Battenberg*

ЗАПИТАННЯ 6: Як бути з пацієнтами із симптомами передопераційної інфекції сечових шляхів (ІСШ) до проведення планового тотального ендопротезування суглоба (ПТЕС)?

Рекомендація: Передопераційні симптоматичні ІСШ потрібно лікувати/елімінувати за допомогою відповідних антибіотиків до планового тотального ендопротезування суглоба (ПТЕС).

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Потенційний зв'язок між безсимптомною бактеріурією, безсимптомною та симптоматичною ІСШ та інфекцією на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба дискусійний в артропластиці. З огляду на низьку частоту ІОХВ/ППІ і відносно низьку частоту передопераційної симптоматичної ІСШ, докази на користь оптимального контролю обмежені. Однак у світлі жахливих наслідків ІОХВ/ППІ варто докласти всіх зусиль, щоб усунути джерела й вогнища будь-якої інфекції, включно з ІСШ, до планової ортопедичної процедури.

Показано, що періопераційна симптоматична ІСШ є фактором ризику для ІОХВ/ППІ [1–3]. Pulido зі співавторами [1] розглянули проспективну базу даних із 9 245 пацієнтів із первинним ПТЕС й виявили, що післяопераційна ІСШ була фактором для ППІ (відношення шансів (ВШ) = 5,45, p = 0,04). Автори виступали за лікування й ліквідування передопераційної ІСШ перед початком ПТЕС [1]. Yassa зі співавторами [2] виконали огляд 460 пацієнтів із переломами шийки стегна, 192 із яких виконували ендопротезування. 99 пацієнтів (21,5 %) мали передопераційну ІСШ, 13 із них — хронічну її форму. Усіх пацієнтів з ІСШ почали лікувати відразу триметоприм. Після операції 57 із 460 пацієнтів (12,4 %) мали ІОХВ, причому набагато більшою була частка тих, хто мав передопераційну ІСШ (відношення показника (RR) — 2,47). Автори дійшли висновку, що ІСШ має високу поширеність у пацієнтів із переломами шийки стегна і що це важливий фактор ризику для ІОХВ [2]. Pokrzywa зі співавторами [3] зробили огляд бази даних «ACS NSQIP», що налічувала 434 802 хірургічних пацієнтів, і виявили, що в передопераційній групі ІСШ вища частота інфекційних ускладнень (ВШ = 1,515, 95 %, довірчий інтервал (ДІ) — від 1,000 до 2,296) і неінфекційних ускладнень (ВШ = 1,683, 95 %, довірчий інтервал (ДІ) — від 1,012 до 2,799). Автори рекомендували

лікувати ІСШ до операції й відтермінувати планові процедури до усунення передопераційної ІСШ [3].

Наявні дані, очевидно, вказують на аналогічні показники ІОХВ/ППІ у пацієнтів з вилікуваною передопераційною ІСШ і пацієнтів без ІСШ, хоч ці дослідження недостатні. Garg зі співавторами [4] розглянули 150 пацієнтів з первинним тотальним ендопротезуванням і виявили, що ті, кого лікували від передопераційних ІСШ, мали тотожні результати з пацієнтами без ІСШ. Koulouvaris зі співавторами [5] ретроспективно розглянули 19 735 пацієнтів із ТЕС, серед яких 58 мали післяопераційні поверхневі інфекції, і порівняли тих 58 пацієнтів із 58 контрольними пацієнтами. З 58 пацієнтів із ІОХВ/ППІ троє мали передопераційну ІСШ, а 4 — післяопераційну ІСШ, хоч тільки в одному випадку був той самий організм, що й у бакпосіві сечі. У порівнюваній контрольній групі вісім пацієнтів мали передопераційну ІСШ, а в одного була післяопераційна ІСШ. Автори дійшли висновку, що лікування ІСШ (від п'ятиденного до восьмиденного курсу лікування) не було дуже перспективним у лікуванні постопераційної інфекції порівняно з лікуванням пацієнтів без ІСШ. Однак, з огляду на низький рівень інфекції (0,29 %), доказовість дослідження становила всього 25 %. Park зі співавторами [6] розглянули 544 пацієнтів із первинним тотальним ендопротезуванням кульшового суглоба, 13 із яких мали симптоматичну ІСШ. У пацієнтів з ІСШ у день операції хірургічне втручання було відтерміноване в випадках лихоманки або лейкоцитозу. Не було випадків ІОХВ/ППІ ні в групі «випадок», ні в контрольній групі, і тільки 13 пацієнтів з ІСШ були недостатні досліджені [6].

Як нам відомо, немає досліджень передопераційної ІСШ, яку не лікували перед ПТЕС. Маючи обмежену кількість доказів, вважаємо, що найкраща практика контролю симптоматичної передопераційної ІСШ перед ПТЕС полягає в лікуванні й елімінуванні інфекції перед виконанням операції.

Автори: *Kyung-Hoi Koo, Aruna Poojary, Anurag Bari, Satyajeet Bhoite*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи збільшує передопераційна інфекція сечових шляхів (ІСШ) ризик розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/періпротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ)?

Рекомендація: Симптоматичну ІСШ потрібно лікувати за допомогою відповідних антибіотиків перед початком операції. У разі безсимптомної бактеріурії (БСБ) лікування варто припинити, адже вона не збільшує ризик розвитку дальшої ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 2 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Інфекції сечових шляхів (ІСШ) можуть бути виявлені як симптоматичні інфекції, супроводжувані лихоманкою, болем, підвищенням лейкоцитів і великою кількістю гнійних клітин у сечі, або як безсимптомна бактеріємія без будь-яких симптомів, але з > 105 КУО/мл у культурі сечі (два послідовні зразки того самого організму в жінок і один зразок у чоловіків) [1]. Кореляція між ІСШ і ППІ була

вперше описана в кількох звітах про випадки 1970-х років. Проте бракує даних, які підтверджують цю кореляцію.

Поширеність передопераційної ІСШ варіювалася від 5,1 до 36 % у пацієнток, які зазнали ендопротезування [2–10]. Здебільшого в цих дослідженнях повідомляли, що пацієнти з позитивною або негативною культурою сечі мали порівнянні показники ППІ після ендопротезування [2–7, 9, 10]. З другого боку, в одному дослідженні повідомляли, що ІСШ, спричинена грамнегативними бактеріями, є фактором ризику для ППІ. Однак цей звіт може бути упереджений, оскільки введення сечових катетерів як важливий чинник ризику для ППІ не було стратифіковане, а мікроорганізми в ранах ППІ були не такі самі, як ізоляти з сечі [8].

Частота ППІ коливається від 0,3 до 1 % [11, 12]. Віддалений посів становить 10–20 % від ППІ, а ІСШ оцінюють як відповідні для 13 % ППІ через віддаленість посіву [13]. За розрахунками, ІСШ становить усього від 0,01 до 0,05 % від загальної кількості ППІ. Частота БСБ варіюється в широких межах залежно від віку, статі й характеристик популяції. З огляду на те, що поширеність БСБ становить 5 %, потрібно приблизно 200 000 пацієнтів з ППІ, щоб визначити причинність ІСШ для ППІ. Таке дослідження майже неможливе.

Культура сечі — найпоширеніший діагностичний інструмент для ІСШ. Однак діагностична точність культури сечі знижується в разі неадекватної підготовки, помилки вибірки й забруднення під час збирання сечі. Крім того, є неузгодженість в обробленні для діагностичних бактеріальних кількостей (> 105 КУО мікроорганізму або > 103 КУО мікроорганізмів) [4, 5]. Через неоднорідність діагностичних тестів і різних діагностичних критеріїв ІСШ було складно зібрати загальні дані, порівняти результати досліджень і зробити переконливі висновки.

Докази передопераційної ІСШ як потенційного чинника ризику

У 2003 році Американська асоціація урологів (AUA) та Американська академія хірургів-ортопедів (AAOS) виконали дослідження 47 «випадків» і 200 «контролів» і спільно визначили, що ІСШ — це важливий фактор ризику розвитку ППІ серед інших факторів ризику [14]. Luis зі співавторами здійснили огляд 9 245 пацієнтів з ендопротезуванням суглобів і виявили, що передопераційна ІСШ — це важливий змінюваний фактор ризику для ППІ, рекомендувавши передопераційний скринінг і лікування ІСШ перед операцією [11]. Yassa зі співавторами здійснили ретроспективний когортний аналіз пацієнтів, які зазнали оперативного втручання протягом 24 годин у разі переломів шийки стегна, і оглянули поширеність ППІ, спричинених ІСШ, у цих пацієнтів. З 367 досліджених пацієнтів 57 (12,4 %) зазнали хірургічного втручання, 23 (40 %) з них мали передопераційну ІСШ. Відповідно дослідники дійшли висновку, що передопераційна ІСШ — це важливий фактор ризику розвитку ППІ, а отже, її потрібно лікувати [15].

Однак Kuolovaris зі співавторами переглянули медичні записи 19 735 пацієнтів і не виявили жодного зв'язку між передопераційною ІСШ і ППІ. Тільки один із 58 пацієнтів мав ППІ, спричинену тим самим мікроорганізмом, що й ІСШ. Однак це було недостатнє дослідження (β = 25 %). В іншому дослідженні Garg зі співавторами показали, що передопераційні ІСШ, адекватно вилікувані відповідними антибіотиками, мають аналогічні результати, що й у пацієнтів без ІСШ [16]. Отже, симптоматичні передопераційні ІСШ варто лікувати перед початком хірургічного втручання.

Докази передопераційної безсимптомної бактеріурії (БСБ)

Когортне дослідження, яке здійснили Glynn зі співавторами 1984 року, показало, що БСБ призводить до поверхневих ранових інфекцій, хоч їхні організми відрізняються в культурі сечі [3]. В іншому ретроспективному когортному дослідженні Ritter зі співавторами зареєстровано 277 пацієнтів, які зазнали протезування, і 35 встановлених випадків передопераційної БСБ. Варіюючи період спостереження від одного до 16 років, дослідники виявили три випадки ППІ, але жоден із них не був пов'язаний з передопераційною БСБ [17]. Ollivere зі співавторами у проспективному дослідженні 600 пацієнтів встановили, що у 36 % пацієнтів із БСБ були деякі форми уповільнених поверхневих інфекцій проти 16 % у групі пацієнтів без БСБ. Науковці дійшли висновків, що пацієнтів із БСБ варто визначити як групу високого ризику для поверхневих інфекцій у післяопераційному періоді ще до їхнього лікування [18].

Рандомізоване контрольоване дослідження 441 пацієнта, що зазнали ендопротезування, виявило 42 пацієнтів із безсимптомним перебігом бактеріурії. Пацієнти були рандомізовані щодо специфічного лікування сечі (група А) і без конкретного лікування (група В), якщо культура сечі була позитивна. Шість пацієнтів у кожній групі мали поверхневі інфекції після трьох місяців спостереження. Жоден зі збудників не був тотожний до культури сечі. Отже, жодне сечове походження ППІ не було ідентифіковане в пацієнтів із безсимптомною бактеріурією [2]. Багатоцентрове когортне дослідження, що його здійснили Sousa зі співавторами, виявило поширеність БСБ у 12,1 % у 2 497 пацієнтів. Автори цього дослідження зазначили, що швидкість ППІ була набагато вища у групі БСБ, ніж у групі без БСБ (4,3 проти 1,4 %, відношення шансів (ВШ) = 3,23, 95 % довірчий інтервал (СІ) — 1,67 до 6,27, p = 0,001). Однак у групі БСБ не було істотної різниці у швидкості ППІ між лікованими (3,9 %) й нелікованими (4,7 %) пацієнтами.

Дослідники дійшли висновку, що передопераційне лікування БСБ не дало жодної користі, тому його можна не рекомендувати [8]. Інші дослідження — Martinez зі співавторами, Gou зі співавторами й Bouvet зі співавторами — також пропонують схожі результати [5, 19, 20]. У систематичних оглядах і метааналізі, що їх здійснили Європейська асоціація урології, Mayne зі співавторами та Zhang зі співавторами, також дійшли висновку, що лікування БСБ не має користі для пацієнтів з ендопротезуванням [21–23]. Усі ці дослідження застерігають від побічних ефектів антибіотиків, як-от лікарської стійкості, економічного тягаря й потенційних алергій. У дослідженні, виконаному за допомогою мультидисциплінарної команди, до якої увійшли хірурги-ортопеди, клініцисти, передопераційні медсестри лікарень, фахівці з контролю інфекцій, лікарі та мікробіологи, вирішили змінити підхід до передопераційного скринінгу культури сечі й не виконувати скринінгу культури перед плановим первинним ендопротезуванням. Усього було зареєстровано 5 414 первинних ендопротезувань за трирічний період. З них 3 523 були в базовому періоді, а 1 893 — протягом періоду втручання. Дослідники не визначили, що ППІ може помітно зростати на етапі втручання. Крім того, припинення скринінгу сечі дало змогу зекономити кошти завдяки усуненню культур сечі й вартості антибіотиків, пропонованих для БСБ; отже, маємо докази на користь того, щоб припинити скринінг і лікування пацієнтів з БСБ, оскільки вона не збільшує ризик розвитку ППІ [24].

Автори: *Marcelo Lizarraga Ferrand, Georgios Komnos, Sarango Jorge, Gino Naneti, Eias Luis, Miguel Egoavil*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи має хворий із колостомою підвищений ризик розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ)?

Рекомендація: Наразі в літературі немає доказів, що пацієнт із колостомою має підвищений ризик розвитку ІОХВ/ППІ після ендопротезування. Проте ми рекомендуємо забезпечити пацієнтові герметичну й чисту колостомію, щоб запобігти забрудненню.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Є кілька факторів ризику, пов'язаних із ІОХВ або ППІ, як-от індекс маси тіла (ІМТ), цукровий діабет (ЦД), ревматоїдний артрит (РА), депресія, хронічне використання кортикостероїдів, гіпоальбумінемія й попереднє ендопротезування [1–4]. Крім того, щодо інших факторів ризику автори повідомляють, що вони корельовані, але не пов'язані з ППІ. До таких факторів належать цироз, гіпотиреоз, інфекція сечових шляхів, зловживання наркотиками та алкоголем, деменція, гіперхолестеринемія, гіпертонія, ішемічна хвороба серця, виразкова хвороба, а також геміплегія або параплегія [4].

Колостомія — це хірургічна процедура, яка полягає у виведенні частини товстої кишки назовні в передній черевній стінці. Її можуть виконати в надзвичайних або планових хірургічних обставинах, щоб контролювати широкий спектр вроджених і набутих умов, а також у разі доброякісних або злоякісних шлунково-кишкових захворювань, щоб реалізувати два основні завдання: перенаправити або декомпресувати товсту кишку [5, 6]. Хоч ця процедура покликана врятувати життя пацієнта, однак вона пов'язана з високим рівнем захворюваності та смертності [7, 8]. Хірургічна інфекція після колостомії, на думку дослідників, є одним з основних її ускладнень [5].

Науковці встановили кореляцію між кишковими захворюваннями та процедурами й інфекцією в кульшовому суглобі. Колонно-суглобові свищі, пов'язані з кульшовим суглобом, зареєстровані в пацієнтів із запальними захворюваннями кішківника [9], дивертикулярною хворобою [10] і раком кішківника [11]. Крім того, у звітах описані поодинокі випадки формування фістули після повної артропластики кульшового суглоба [12] або резекційної артропластики за Ґірдлстоуном [13]. Coelho-Prabhu зі співавторами [14] у проспективному одноцентровому дослідженні «випадок-контроль» продемонстрували, що езофагогастродуоденоскопія з біопсією корелювала з підвищеним ризиком розвитку ППІ (відношення шансів (ВШ) = 3,95 %, довірчий інтервал (СІ) — від 1,1 до 7) в ендопротезуванні пацієнтів.

Немає публікації щодо колостомії й потенційного ризику для ІОХВ/ППІ після ендопротезування. Наявна інформація дає змогу припустити, що ППІ навколо живота — це фактор ризику, пов'язаний з колостомою. Припускаючи це, ми

передбачаємо, що пацієнт із колостомою, у якого розвинулася ІОХВ, буде схильний до ризику розвитку ППІ після ендопротезування. Отже, варто рекомендувати відкласти судинну хірургію в пацієнтів з активною інфекцією навколо колостоми. Крім того, потрібно забезпечити, щоб пацієнти мали чисту й герметичну колостому перед плановим ендопротезуванням і чекати, поки тимчасову колостомію не буде усунено, перш ніж виконувати ендопротезування.

1.2. Загальні чинники, пов'язані з пацієнтом

Автори: *Setor Kunutsor, Richard Iorio, James E. Feng, Zlatan Cizmic*

ЗАПИТАННЯ 1: Які модифіковані й немодифіковані фактори пацієнта сприяють підвищеному ризику розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ)?

Рекомендація: Модифіковані фактори пацієнта, як-от індекс маси тіла (ІМТ), куріння та алкоголь, а також деякі медичні супутні захворювання, як було доведено, збільшують ризик розвитку ІОХВ/ППІ. Також було засвідчено, що немодифіковані чинники, зокрема збільшення віку, чоловіча стать і належність до чорної раси, збільшують ризик розвитку ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 98 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Ризик розвитку ІОХВ/ППІ після тотального ендопротезування суглоба (ТЕС), імовірно, впливатиме на кілька факторів, зокрема характеристики пацієнтів, хірургічне втручання й післяоперативний догляд. Однак фактори, пов'язані з пацієнтом або хазяїном, як-от соціально-демографічні особливості, індекс маси тіла й медична та хірургічна історія, схоже, відіграють важливу роль у розвитку ІОХВ/ППІ. Крім віку і статі, багато факторів пацієнта можуть бути модифіковані й використані, щоб ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком розвитку ІОХВ/ППІ та орієнтувати їх на відповідні оперативні втручання. У літературі є безліч досліджень, які оцінили пов'язані з цим потенційні фактори хазяїна й ризики розвитку ІОХВ/ППІ. Однак деякі висновки були непереконливі через наведені неузгоджені результати. Ми прагнули роз'яснити докази, здійснивши всебічний систематичний огляд літератури.

Є суперечливі докази того, чи сприяє вік підвищеному ризику ППІ. Метааналіз Chen зі співавторами не продемонстрував зв'язку між віком і ризиком зараження [1]. В об'єднаному аналізі з восьми досліджень вік (як неперервна дія) не був пов'язаний із ризиком розвитку ППІ [2]. Однак результати двох досліджень свідчать, що пацієнти, старші за 75 років, мають підвищений ризик розвитку ІОХВ після первинного тотального ендопротезування кульшового суглоба [3, 4].

Вплив статі на ризик розвитку ППІ має непослідовні результати. Хоч деякі дослідження засвідчують, що чоловіки мають підвищений ризик розвитку ППІ після ендопротезування, інші оцінюють такий ризик по-різному. Однак є докази, що частіше інфекція розвивається в чоловіків, ніж у жінок. В об'єднаному аналізі восьми досліджень Chen зі співавторами показали, що чоловіки мають вищий ризик зараження після тотального ендопротезування колінного суглоба, ніж жінки [1]. Нещодавній об'єднаний багатовимірний аналіз 28 досліджень підтверджує ці нові дані щодо вищого ризику в чоловіків [2].

Об'єднані аналізи показали, що чорні популяції (проти білої раси) мають підвищений ризик розвитку ІОХВ/ППІ [5–11]. Однак дані щодо латиноамериканців, корінних американців, ескімосів та азійського населення не послідовні й не істотні [5–11].

Порівнюючи пацієнтів у сільській місцевості та пацієнтів із несільської місцевості, в одному дослідженні повідомляли про знижений ризик розвитку ППІ, а в іншому, навпаки, про його підвищення [12, 13]. Проти тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС) тотальне ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС) було послідовно пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ІОХВ/ППІ [14–16].

Дані про зв'язок між ІМТ та підвищеним ризиком розвитку ІОХВ/ППІ послідовні. В об'єднаному аналізі 14 досліджень Kerkhoffs зі співавторами повідомили про підвищений ризик розвитку інфекції після ТЕКС, порівнюючи пацієнтів з надмірною вагою із пацієнтами, які не хворіють на ожиріння [17]. Yuan зі співавторами також повідомили про удвічі більший ризик розвитку ІОХВ у пацієнтів з ожирінням [18]. В об'єднаному аналізі 29 досліджень, включених в останній огляд, високий ІМТ (надмірна вага й ожиріння) був пов'язаний зі збільшеним ризиком розвитку ІОХВ/ППІ [2]. Цей зв'язок узгоджений із відношенням «доза-ефект». В одному дослідженні порівнювали пацієнтів із недостатньою вагою (ІМТ < 18,5 кг/м^2) та пацієнтів із нормальним ІМТ та надлишковою масою тіла, але не виявили зв'язків із ППІ [19].

Дані про зв'язок між гіпертензії й ризиком розвитку ППІ/ІОХВ не узгоджені. Об'єднаний аналіз із шести досліджень не засвідчив істотних доказів на користь цього зв'язку [6, 20–24].

Об'єднаний аналіз шести досліджень показав, що високе або надмірне споживання алкоголю пов'язане з вищим ризиком розвитку ППІ/ІОХВ після ТЕС [5, 6, 20, 23, 25, 26].

Послідовні докази вказують на те, що низький дохід пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [7, 11, 27]. Недоїдання (виміряне як низький вміст альбуміну) було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ в об'єднаному аналізі п'яти досліджень [28–32].

Стало більше літератури, яка свідчить, що куріння справляє негативний вплив на післяопераційні результати. Утім, докази переважно суперечливі щодо куріння й ризику розвитку ППІ після ТЕС. У нещодавньому об'єднаному аналізі восьми досліджень доведено, що курці мають більший ризик розвитку ППІ, ніж некурці [2]. Надійні дані свідчать, що, припинивши курити до операції, пацієнти можуть на понад 50 % знизити ризик розвитку післяопераційної інфекції [33].

Послідовні дані вказують на те, що в пацієнтів, що зазнали хірургічного втручання, цукровий діабет (ЦД) пов'язаний зі збільшеним ризиком ускладнень.

В об'єднаному аналізі 10 ретроспективних досліджень Tsang і Gaston виявили, що ЦД пов'язаний з удвічі вищим ризиком розвитку ІОХВ після ТЕКшС [34]. Yang зі співавторами в об'єднаному аналізі восьми досліджень продемонстрували, що поширеність ЦД пов'язана з підвищеним ризиком розвитку глибокої інфекції після планового первинного ТЕКС [35]. В іншому об'єднаному аналізі восьми досліджень Zhu зі співавторами довели, що ЦД пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ППІ після ТЕС [36]. В останньому об'єднаному аналізі 29 досліджень ЦД пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку ППІ [2].

Об'єднаний аналіз семи досліджень засвідчив зв'язок між кардіосудинним захворюванням і ризиком розвитку ППІ/ІОХВ після ТЕС [20, 23, 37–42]. В об'єднаному аналізі досліджень, які оцінювали застійну серцеву недостатність (ЗСН) та серцеві аритмії як фактори ризику, були продемонстровані помітні зв'язки [5, 6, 20, 23, 43]. Захворювання периферичних судин були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ в об'єднаному аналізі шести досліджень [5, 6, 20, 23, 43, 44].

Об'єднаний аналіз чотирьох досліджень, які оцінювали зв'язок хронічного легеневого захворювання з ризиком розвитку ППІ, не надав істотних доказів на користь цього зв'язку [5, 20, 23, 43]. Однак три дослідження повідомили про послідовні помітні зв'язки. Хронічна обструктивна легенева хвороба була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ в об'єднаному аналізі чотирьох досліджень [9, 16, 22, 45].

В об'єднаному аналізі восьми досліджень ниркове захворювання пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [5, 6, 20, 23, 43, 46–48]. Історія хвороби печінки або цирозу печінки була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [5, 6, 20, 23, 43, 44, 48], тоді як історія гепатиту В або С не була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [16, 44, 48].

Об'єднаний аналіз семи досліджень засвідчив ревматоїдний артрит, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ППІ після ТЕКС [1]. У ще одному об'єднаному аналізі семи досліджень Zhu зі співавторами продемонстрували зв'язок ревматоїдного артриту з підвищеним ризиком розвитку ППІ [36]. Висновки недавнього об'єднаного аналізу 13 досліджень підтверджують накопичені докази [2].

Історія раку була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ після артропластики в об'єднаному аналізі семи досліджень [5, 6, 16, 20, 23, 28, 49]. Утім, дані про зв'язок між метастатичними пухлинами й ризиком розвитку ППІ/ІОХВ обмежені й суперечливі [6, 20, 23, 43].

Історія коагулопатії не була пов'язана з ППІ/ІОХВ в об'єднаному аналізі чотирьох досліджень із неузгодженими результатами [5, 6, 20, 23]. В одному дослідженні повідомляли про зв'язок між венозною тромбоемболією та ППІ, але він ґрунтувався на однофакторному аналізі [15].

Об'єднаний аналіз трьох досліджень показав історію остеонекрозу, пов'язаного з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [10, 19, 50].

Докази свідчили, що історії депресії та психозу були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ППІ після ендопротезування [6, 20, 23].

Об'єднаний аналіз засвідчив, що історія ВІЛ/СНІДу пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [6, 43, 44, 51].

Неврологічні захворювання, як-от геміплегія/параплегія, були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ в об'єднаному аналізі чотирьох досліджень з неузгодженими результатами [5, 20, 23].

Попередній метааналіз чотирьох досліджень засвідчив зв'язок між терапією кортикостероїдами та підвищеним ризиком розвитку ППІ після ТЕКС [1]. Zhu зі співавторами також продемонстрували, що кортикостероїдна терапія пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ після тотального ендопротезування в об'єднаному аналізі п'яти досліджень [36]. У нещодавньому об'єднаному аналізі 10 досліджень результати переважно були узгоджені з попередніми доказами [2]. У літературі непослідовно й недостатньо обґрунтовано повідомлено, чи внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів у разі остеоартриту збільшують ризик зараження після ендопротезування. У попередньому систематичному огляді дев'яти досліджень Pereira зі співавторами не виявили істотних доказів, що вказують на такий зв'язок. У недавньому метааналізі використання внутрішньосуглобових кортикостероїдних ін'єкцій було статистично достовірно пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ППІ [2]. Однак оновлення останніх даних з об'єднаного аналізу п'яти досліджень, що мають корисні дані, продемонструвало помітний зв'язок; якість доказів була помірна.

В об'єднаному аналізі п'яти досліджень історія попередніх хірургічних суглобових втручань (проти непопередніх хірургічних суглобових втручань) була пов'язана із триразовим підвищенням ризику розвитку ППІ [2]. Порівняно з первинним ендопротезуванням ревітальна артропластика була пов'язана зі збільшеним ризиком розвитку ППІ в об'єднаному аналізі п'яти досліджень [2]. У двох дослідженнях повідомляли про попередню суглобову інфекцію, пов'язану зі збільшеним ризиком розвитку РЈІ, але ці результати ґрунтувалися на однофакторному аналізі [45, 52].

В одному високоякісному дослідженні повідомляли про збільшення ризику розвитку ППІ у кволих пацієнтів проти здорових [12].

Послідовні докази засвідчли, що передопераційна анемія була також пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ після ТЕС [20, 23, 43, 53]. Показник Американського товариства анестезіологів > 2 був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ, що було узгоджено в усіх дослідженнях [3, 9, 10, 15, 19, 54].

Хоч впливи можна було порівняти, а отже, й об'єднати, були послідовні докази про те, що вищий показник коморбідності Чарлсона був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [7, 8, 11].

Об'єднані докази із семи досліджень не показали помітного зв'язку остеоартриту та ППІ після ТЕС [10, 19, 25, 50, 55–57].

Об'єднаний аналіз трьох досліджень не надав доказів, шо є зв'язок між посттравматичним артритом і ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [10, 19, 57].

У двох дослідженнях, у яких оцінювали зв'язок із ризиком розвитку ППІ, не було жодних доказів на користь будь-яких істотних зв'язків ППІ і зубних процедур [13, 58].

Не було доказів зв'язку між інфекції сечових шляхів (ІСШ) і ризиком розвитку ППІ/ІОХВ у всіх здійснених дослідженнях [20, 23, 38]. Такі самі результати отримано щодо зв'язку між недоумством і ППІ/ІОХВ [16, 20, 23].

Жодне з досліджень, які оцінювали зв'язок гіперхолестеролемії та виразкової хвороби з ризиком розвитку ППІ, не засвідчили жодного такого зв'язку [6, 20, 23].

Докази зв'язку між клапанною хворобою й ризиком розвитку ППІ/ІОХВ були обмежені й непослідовні [5, 6, 20, 23]. В об'єднаному аналізі не було жодних істотних доказів зв'язку ППІ/ІОХВ з історією порушень кровообігу легень, [5, 20, 23, 43], історією гіпотиреозу [6, 20, 23, 59] та історією зловживання наркотиками [6, 20, 23].

Немає істотних доказів зв'язку між дисбалансом електролітів і ризиком розвитку ППІ/ІОХВ [6, 60]. Докази на користь зв'язку передопераційної гіперглікемії й високого рівня HbA1c з ризиком розвитку ППІ/ІОХВ були переважно не послідовні й не могли бути об'єднані, бо впливи не можна було порівняти [14, 61–64], але дані свідчать, що ці чинники можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку зазначених інфекцій.

Пацієнти, які отримують алогенні переливання крові, перебувають у категорії підвищеного ризику розвитку ППІ/ІОХВ [15, 43, 65–67]; проте дані обмежені для аутогенного переливання крові [43]. Профілактика варфарином або низькомолекулярний гепарин для венозної тромбоемболії були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ППІ [68, 69].

Стратегія пошуку

Джерела даних. Бази Medline, Embase, Web of Science, Кокранівська бібліотека й довідкові списки відповідних досліджень з моменту створення й до 15 лютого 2018.

Критерій добору. Дослідження, щоб бути залученими, мають бути повздовжні (спостережні дослідження й рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)), що оцінюють зв'язки факторів, пов'язаних із пацієнтом, і ризику розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба в пацієнтів, що зазнають ортопедичних процедур.

Методи огляду. Відносний ризик (ВР) із довірчим інтервалом 95 % використовували як узагальнений показник зв'язку в усіх дослідженнях. Вивчені специфічні ВР з 95 % довірчими інтервалами застосували в метааналізі, використовуючи моделі випадкового ефекту.

Результати. Із 7 177 потенційно значущих цитат 101 дослідження було, нарешті, використано в цьому огляді. Усі РКД, що не стосуються теми огляду, були визначені.

Автори: *Christopher E. Pelt, Li Cao, Lidong Wu, Laura Certain, Michael B. Anderson, Jeremy M. Gililland*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи є якісь генетичні фактори, що сприяють розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ) та чи можна передбачити успіх у лікуванні ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Наявні дані свідчать, що можлива спадкова схильність, але бракує переконливих доказів, що підтверджують специфічні генетичні чинники ризику для ІОХВ/ППІ після тотального ендопротезування суглобів (ТЕС).

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Передбачають, що люди можуть бути сприйнятливі до ІОХВ та ППІ через генетичні характеристики, пов'язані з пацієнтом. Ця ситуація може бути наслідком поліморфізму в генах, що кодують різні білки, рецепторні внутрішньоклітинні сигнальні медіатори, цитокіни й ферменти, життєво важливі для функційності імунної системи хазяїна.

Сподіваючись на ранню цільову профілактику у групі високого ризику пацієнтів, калькулятори ризику розробили, щоб виявляти пацієнтів, коли в них є більший ризик розвитку інфекції після ТЕС. Науковці висловили припущення, що ці системи оцінювання обмежені у своїх можливостях точно ідентифікувати осіб з високим ризиком і геть не всі з них були зовні підтверджені [1, 2]. Kunutsor зі співавторами повідомляють, що жоден із розглянутих показників ризику не мав дальшого дослідницького інтересу, покликаного визначити їхню корисність для прийняття клінічних рішень [2]. Отже, інші методи раннього ідентифікування потрібні, щоб впливати на клінічні рішення.

Тестування генетичної сприйнятливості має щораз більший інтерес як спосіб виявити пацієнтів із високим ризиком інфікування [3], особливо ППІ [4]. Однак такий тест ще належить розробити й упровадити в галузь ендопротезування. Оцінюючи імунну відповідь на мікобактеріальні інфекції, Blischak зі співавторами повідомили, що вроджений імунітет може мати значення для бактеріальних інфекцій [5]. Оцінюючи пацієнтів із кількома ТЕС, Bedair зі співавторами передбачають, що деякі пацієнти можуть мати більший ризик розвитку інфекції через субклінічний імунодефіцит [6].

2013 року у великому популяційному дослідженні Lee зі співавторами повідомляли про сімейну сприйнятливість до ІОХВ, яка включала, але не обмежувалася ППІ [7]. Так само Anderson зі співавторами продемонстрували сімейну кластеризацію в пацієнтів із ТЕС, які зазнали ППІ [8]. Вони змогли показати підвищений ризик ППІ після ТЕС у родичів пацієнтів, які мають ППІ [8]. Ці сім'ї продемонстрували рівень зараження від 9 до 17 % проти приблизно 2,3 % у родичів пацієнтів без ППІ. З огляду на наявну літературу, спадковий ризик для ППІ видається аргументованим.

Щодо конкретних генетичних факторів, то останні доповіді доводять, що генетичні варіанти, пов'язані з лектином, що зв'язує манозу (ЛЗМ), можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком зараження загалом [9, 10], особливо в популяціях ППІ [11, 12]. Burgner зі співавторами також повідомили про кілька визначених у літературі генів-кандидатів, що можуть бути пов'язані із вродженим імунітетом [3]. Наприклад, вони зазначили про гени Toll-подібних рецепторів (*TLR*), *TLR2*, *TLR4* і бактеріальні інфекції [3]. Sutherland зі співавторами, спираючись на генетичний зв'язок, дослідили пацієнтів, що потрапили у відділення інтенсивної терапії з доказами інфекції [13]. Зрештою, науковці повідомили, що поліморфізми *CD14*, *MBL* і *TLR2* були пов'язані з більшою поширеністю у критично хворих дорослих. Однак інші дослідники повідомляють, що немає зв'язку між поліморфізмом *CD14* і поширеністю інфекції [14]. Agnese зі співавторами були, проте, здатні пов'язати мутацію *TLR4* із підвищеною захворюваністю на бактеріальні інфекції [14]. Крім мутації *MBL*, *CD14*, *TLR2* і *TLR4* були описані як такі, що пов'язані з інфекціями в літературі про ППІ [15]. Ба більше, у нещодавньому систематичному огляду генетичної сприйнятливості до ППІ дослідники дійшли висновку, що,

хоч є докази, які підтверджують генетичну роль у ППІ, не можна зробити однозначних висновків, зважаючи на відносно невелику кількість даних, наявних у літературі [15].

Отже, попри докази, що вказують на спадковий ризик розвитку інфекції, маємо обмаль надійних досліджень, що надають докази щодо її генетичних чинників. Потрібні додаткові докази, можливо, спрямовані на варіанти *MBL*, щоб урахувати генетичний ризик чинників і виявити пацієнтів із підвищеним ризиком зараження. Такі дослідження можуть сприяти нашому розумінню патогенезу ІОХВ/ППІ.

З огляду на докази, які вказують на генетичну схильність до ІОХВ/ППІ, здається розумним, що генетичні фактори також можуть відігравати роль у лікуванні інфекції. Ранні дослідження здатності прогнозувати результати лікування бактеріальних і грибкових інфекцій були обнадійливі та спиралися на антимікробну сприйнятливість тесту [16–20]. Клініко-генетичні фактори ризику для прогнозування вказували на реакції на різні захворювання [3, 21–23]. Крім того, у нещодавніх дослідженнях, що оцінювали відповіді на лікування в пацієнтів із гепатитом та імунодефіцитом людини, передбачено, що є генетичні маркери перед лікуванням, які можуть поліпшити розуміння реакції пацієнта на лікування антивірусною терапією [24–28]. Однак на сьогодні мало доказів щодо здатності генетичних факторів хазяїна прогнозувати результати лікування інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба.

Автори: *John J. Callaghan, Matthew Austin, Matthew Kheir, Nicholas A. Bedard, David E. DeMik, Max Greenky*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи збільшує вживання тютюну ризик розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції та її рецидив?

Рекомендація: Так. На сьогодні вживання тютюну підвищує ризик розвитку ІОХВ/ППІ у пацієнтів, що зазнають ортопедичних процедур.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

ППІ — це руйнівне потенційне ускладнення після тотального ендопротезування суглоба (ТЕС). Дослідження показали, що це ускладнення виникає приблизно у 1–2 % випадків після первинного ТЕС, однак частіше воно трапляється після ревізійної артропластики [1–3]. Хірургічне лікування ППІ, покликане ліквідувати інфекцію, передбачає іригування та дебридмент зі збереженням імплантату, одноетапну ревізію та двоетапні процедури. Стандартних визначень для успішного лікування немає, але більшість лікарів згодна з тим, що ці втручання мають на меті викорінити інфекцію. Повідомлені показники успішності зазначених процедур варіюються, тому є безліч літератури, присвяченої впливу різних чинників на пацієнтів, зокрема хірургічних та інфекційних чинників, що впливають на успішність лікування.

Попри велику кількість досліджень чинників, що сприяють рецидиву ППІ після хірургічного лікування, опубліковано мало даних, зважаючи на вплив уживання тютюну на рецидив ППІ. У великому систематичному огляді науковці зазначали про успішне хірургічне лікування ППІ кульшового або колінного суглобів. Цей огляд літератури виявив 20 опублікованих досліджень, у яких повідомили або оцінили вживання тютюну в досліджуваній популяції або щодо хірургічного лікування ІОХВ/ППІ [4–23]. Використовуючи методологію оцінювання доказів, пропоновану Американською академією клінічних практик ортопедичних хірургів, і систематичну методологію огляду (версія 2.0) [24], 17 із цих досліджень були оцінені як низькоякісні [4, 5, 7, 8, 10–12, 14–23], а три дослідження — як дослідження дуже низької якості [6, 9, 13].

З цих 20 досліджень 14 досліджень оцінювали двоетапний посів, два дослідження — іригацію й санацію, а п'ять досліджень — пацієнтів із будь-якою з цих двох процедур, пов'язаних із ППІ. Однофакторний статистичний аналіз оцінив зв'язок між уживанням тютюну й рецидивом ППІ у 19 дослідженнях. Куріння було пов'язане з набагато вищим ризиком розвитку рецидивів ППІ у трьох із цих досліджень [4, 8, 9]. Дальший багатовимірний аналіз був виконаний у двох із цих досліджень [4, 9]. Hoell зі співавторами ретроспективно оцінили 59 пацієнтів після двоетапної ревізії ППІ, визначивши куріння як незалежний фактор ризику невдалого лікування інфекції (відношення шансів (ВШ) = 21,5, 95 % довірчий інтервал (CI) — від 2,6 до 178) [9]. Cancienne зі співавторами, використавши адміністративні вимоги бази «Medicare», оцінили 18 533 пацієнтів, які пройшли антибіотикотерапію із введенням спейсера до інфікованого тотального ендопротеза колінного суглоба, і встановили, що вживання тютюну має бути незалежно пов'язане з потребою повторного дебридменту без реімплантування впродовж одного року (ВШ = 1,10, p = 0,003) [4].

З огляду на те, що в багатьох дослідженнях були відносно невеликі когорти і їх могло бути недостатньо, щоб виявити зв'язок між куріння й рецидивом ППІ, науковці здійснили об'єднаний аналіз досліджень. З 20 досліджень 12 надали достатньо даних, які увійшли до об'єднаного аналізу [5, 6, 8, 10–14, 18–21]. У решті досліджень були або необроблені дані щодо кількості пацієнтів, які використовували тютюн, або не було інформації про кількість споживачів тютюну з повторною ППІ. Якщо було кілька досліджень з однієї установи, в аналізі використовували лише останнє дослідження з найбільшою когортою. Це робили, щоб запобігти ненавмисному додаванню даних одного пацієнта кілька разів. Зрештою, отримали десять досліджень, що охоплюють 1 124 пацієнтів із ППІ, залучених до об'єднаного аналізу [5, 6, 8, 10, 12–14, 19–21]. Між дослідженнями була гетерогенність, про що свідчить використання Q та I2 статистики та критерій відношення правдоподібності. Отже, зворотну дисперсію зважених моделей випадкових ефектів застосували, щоб оцінити об'єднані дані, використавши програмне забезпечення R. Лісові ділянки були також створені, щоб відбити відношення шансів і 95 % довірчі інтервали для кожного дослідження, а також загалом оцінити випадкові ефекти та інтервал між їхніми значеннями. Загальний аналіз засвідчив, що споживачі тютюну були набагато більш схильні до рецидивів ППІ після хірургічного лікування, ніж ті, хто не вживає тютюну, (ВШ = 1,53, ДІ — від 1,06 до 2.21; див. рис. 1). Крім того, цей висновок був важливий, якщо зважати лише на пацієнтів, які отримували двоетапну ревізію (ВШ = 1,59, ДІ — від 1,03 до 2,47).

Результати цих досліджень і результати об'єднаного аналізу засвідчують, що вживання тютюну збільшує ризик розвитку рецидивів ППІ після хірургічного лікування ППІ стегна й коліна. Доказовість цього висновку обмежена наявними дослідженнями, що мають низьку або дуже низьку якість і переважно невелику кількість пацієнтів. Проте є якісніша література, яка пов'язує вживання тютюну з підвищеним ризиком розвитку ППІ після первинного ТЕС [25–30]. Також встановлено несприятливий вплив уживання тютюну на лікування рани. Тому розумно дійти висновку, що результати цих досліджень і результати об'єднаного аналізу, імовірно, пов'язані між собою. Потрібні додаткові якісні дослідження, щоб підтвердити цей зв'язок і оцінити його. Припинивши вживати тютюн, пацієнт може збільшити успіх у лікуванні інфекції після хірургічного лікування ППІ.

Автори: *Jorge Manrique, Andrew Battenberg, Jozo Mauricio Barretto*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи мають пацієнти з недостатньою вагою (індекс маси тіла (ІМТ) < 18,5 кг/м^2) вищий ризик інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції (ІОХВ/ППІ) після ортопедичного втручання? Якщо так, то чи збільшує ІМТ у пацієнтів з недостатньою вагою ризик розвитку ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Так. Пацієнти з недостатньою масою тіла (ІМТ <18,5 К / м^2) мають вищий ризик розвитку ІОХВ/ППІ після ортопедичних процедур. Проте наразі немає даних, які свідчать про те, що збільшення ІМТ у людей із недостатньою вагою впливає на зниження ризику розвитку ППІ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Аномалії ІМТ пов'язані з гіршими наслідками в хірургічних хворих. Більшість досліджень були зосереджені на порівнянні пацієнтів з ожирінням і пацієнтів із нормальною вагою і встановили, що вищий ІМТ пов'язаний із вищою частотою інфекцій [1–6]. Пацієнтів із недостатньою масою тіла зазвичай визначають як таких, у яких ІМТ менший за 18,5 кг/м^2 [7]. Ці пацієнти становлять 2,3 % населення США і до 3,66 % пацієнтів у Європі [8, 9]. У загальній хірургії пацієнти з недостатньою вагою мають вищі показники ускладнень, ніж пацієнти з надмірною вагою й пацієнти з ожирінням [7, 10–12]. Так само пацієнти з недостатньою вагою, що зазнали ТЕС, можуть бути визначені як такі, що мають вищі показники захворюваності на інфекції, переливання, вивихів, реадмісії та смертності [1, 3, 13, 14]. Ми не виявили жодного дослідження, яке оцінює ризик зниження, якщо в цих пацієнтів зростає ІМТ.

Saucedo зі співавторами [1] оцінювали ризик реадмісії в обох групах пацієнтів, яким виконували тотальне ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС) і тотальне ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС). На відміну від пацієнтів з нормальною вагою (у цьому дослідженні її визначено як ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м^2), недостатня вага була помітним фактором ризику реадмісії через 30 і 90 днів після операції (16,4 і 11,6 % відповідно), спричиненою переважно післяопераційною інфекцією [1]. Окреме дослідження, що оцінювало фактори ризику розвитку

інфекції в пацієнтів з ревматоїдним артритом, показало, що недостатня вага також має підвищений ризик зараження (відношення шансів (ВШ) = 6,0, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — від 1,2 до 30,9, p = 0,033) [13]. Також дослідження Nafiu зі співавторами продемонструвало найгірші результати ТЕС і вищі показники ІОХВ у групи з недостатньою вагою [11]. Коли пацієнти були стратифіковані на основі ІМТ, дослідження показало, що показники ІОХВ становлять 3 % у групі пацієнтів з недостатньою вагою, 1,3 % — у групі пацієнтів із нормальною вагою, 1,4 % — у групі пацієнтів із надлишковою вагою, 1,5 % — у групі з ожирінням і 1,7 % — у пацієнтів із тяжким ожирінням (відповідно p < 0,001) [11].

Коли безпосередньо оцінювали ТЕКС, отримали аналогічні результати. Manrique зі співавторами порівнювали пацієнтів з недостатньою вагою та ТЕКС і когорту пацієнтів з нормальною вагою, які так само зазнали ТЕКС, і виявили, що в пацієнтів із недостатньою вагою був вищий показник ІОХВ (11,1 %), ніж у пацієнтів із нормальною вагою (0 %) (p = 0,01) [15]. Пацієнти з недостатньою вагою також мали підвищений ризик ІОХВ (ВШ = 23,3; 95 % ДІ — від 1,2 до 466, p = 0,04), ніж пацієнти з нормальною вагою. Це та інші дослідження використовували визначення ІОХВ відповідно до критеріїв Центру з контролю захворювань (CDC) [16]. Критерії CDC щодо ІОХВ були використані замість визначень Товариства опорно-рухової інфекції (MSIS) та Міжнародного консенсусу (ICM), використовуваних щодо перипротезної інфекції суглобів (ППІ) [17], бо критерії MSIS і ICM не були приступні на момент публікування.

Хоч є докази, що недостатня вага пацієнта збільшує ризик розвитку ІОХВ/ППІ, однак кілька досліджень баз даних суперечать цим висновкам. Використовуючи об'єднаний реєстр Нової Зеландії, Murgatroyd зі співавторами показали, що немає підвищеного ризику розвитку глибокої інфекції максимум через два роки [18]. З 5 357 пацієнтів 131 мали недостатню вагу (2,4 %), однак у цьому дослідженні недостатню вагу визначали як ІМТ <20 кг/м^2 [18]. Усі сім досліджень повідомили про глибоку інфекцію у групах з надмірною масою тіла та ожирінням і нульовій групі з недостатньою вагою протягом двох років [18]. ІОХВ і поверхневі інфекції не були виявлені.

Інше дослідження реєстру, що використовує матеріали «Clinical Practice Research Datalink» щодо 31 817 пацієнтів, виявило шестимісячні показники поверхневої інфекції у 1,5 % (ІМТ <18,5 кг/м^2), 2,2 % (ІМТ — від 18,5 до 25 кг/м^2), 3,0 % (ІМТ — від 25 до 30 кг/м^2), 3,3 % (ІМТ — від 30 до 35 кг/м^2) і 3,1 % (ІМТ> 35 кг/м^2); відповідно в пацієнтів з недостатньою вагою був найнижчий рівень поверхневої інфекції [19]. Про глибоку інфекцію дослідники не повідомляли. Крім того, дані «National Inpatient Sample» свідчать, що пацієнти з недостатньою вагою (ІМТ <18,5 кг/м^2 у цьому дослідженні) мали знижений рівень післяопераційної інфекції (ВШ = 0,23, 95 % CI — від 0,09 до 0,61) [20]. Важливо зазначити, що всі ці три дослідження мали обмеження, властиві аналізу великих адміністративних баз даних (зокрема помилки у збиранні даних, неповні набори даних та упередженість спостерігача), особливо щодо діагнозів із післяопераційною ІОХВ та ППІ.

Загалом у різних дисциплінах є тісний зв'язок між низьким ІМТ і гіршими хірургічними результатами, особливо інфекцією, зокрема ТЕС в ортопедії [10–12, 19–26]. Вищі показники переливання були також зауважені серед пацієнтів з недостатньою вагою після хірургічного втручання [11, 13, 15]. У післяопераційному періоді було доведено, що трансфузія нейронів — це незалежний чинник ризику

розвитку ІОХВ та ППІ [27]. Нижчий ІМТ може бути безпосереднім показником стану харчування, оскільки пацієнти з нижчим ІМТ мають нижчий рівень альбуміну, преальбуміну й білка — усе з яких можна використовувати, щоб оцінити стан харчування [28].

Пацієнти з низьким ІМТ зменшили резерви й нездатність точно реагувати на стрес, вторинний щодо їхньої пригніченої імунної системи [29]. Низький ІМТ також був пов'язаний з вищою захворюваністю й показниками смертності, які, можливо, відображають змінений фізіологічний стан [30]. Потенційна оптимізація цього статусу, яка, зрештою, приводить до збільшення ІМТ у пацієнтів із недостатньою вагою, може бути корисна, адже вона знижує ризик несприятливих подій. Збільшення ІМТ, покликане знизити ризик ІОХВ і ППІ у пацієнтів із недостатньою вагою, — це галузь майбутніх досліджень.

Автори: *Stuart Goodman, Ruben Limas, Derek F. Amanatullah, Katherine Hwang*

ЗАПИТАННЯ 5: (А) Який верхній поріг індексу маси тіла (ІМТ), пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ)? (Б) Чи зменшує зниження маси тіла частоту ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: А) Ожиріння збільшує ризик розвитку ІОХВ/ППІ після тотального ендопротезування суглобів (ТЕС). Ризик поступово збільшується в усьому діапазоні ІМТ, а не зростає в певній граничній точці. Істотно вищий ризик мають пацієнти з ІМТ > 40 кг/м^2. Операція має бути ретельно зважена, зважаючи на її переваги в цих пацієнтів.

Б) Зниження ваги перед операцією може допомогти зменшити ризик ІОХВ/ППІ для всіх пацієнтів з ІМТ, вищим від нормального.

Рівень доказовості: А) високий; Б) консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 95 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 3 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Було показано, що ожиріння відіграє негативну роль упродовж усієї історії остеоартриту: від розвитку і прогресування захворювання до виникнення післяопераційних ускладнень [1–5]. Серед низки ускладнень, що можуть виникнути після ТЕС, інфекція виявилася вагомим джерелом захворюваності та смертності сама по собі [6–9]. У численних дослідженнях вивчено зв'язки між ожирінням та інфекцією після ТЕС [10–13]. Хоч важливість цих досліджень у визнанні ІМТ як потенційно модифікаційного фактора ризику очевидна, немає обумовленого порогу, який можна було б використовувати в передопераційному періоді.

Ми здійснили систематичний огляд, щоб оцінити поріг, вище за який ІМТ пов'язаний з ІОХВ/ППІ, і знайшли 17 досліджень, що відповідають таким критеріям, щоб відповісти на це запитання. У більшості досліджень порівнювано пацієнтів з ІМТ, вищим чи нижчим за 30 кг/м^2, і обмежено проаналізовано цю дихотомічну групу. У нещодавньому метааналізу вивчення впливу ожиріння на ускладнення після ТЕКС дослідники дійшли висновку, що пацієнти з ІМТ ≥ 30 кг/м^2 мають підвищений ризик розвитку інфекції [14]. Ризик повторної інфекції

також зростає в пацієнтів з ожирінням, які мають зазнати ревізії через інфекцію первинного або ревізійного імплантату [13, 15]. Lubbeke зі співавторами [16] класифікували пацієнтів на п'ять груп, зважаючи на їхні рівні ІМТ і намагаючись вказати, яка група мала найвищий ризик для ППІ. Ці дослідники дійшли висновку, що ІМТ ≥ 35 кг/м2 має бути позначкою для підвищеного ризику ППІ. Проте останні дані свідчать, що граничне значення 40 кг/м^2 [17, 18] і навіть 50 кг/м^2 [19, 20] має стати порогом, вище за який ризик для ППІ істотно зростає.

Найбільший доказ відповіді на це запитання випливає з двох недавніх досліджень, які використовували великі інституційні бази даних (приблизно 20 000 пацієнтів у кожній установі), щоб показати збільшення на 10 % ризику ППІ для кожної одиниці ІМТ, вищого за норму (25 кг/м^2) [17, 18]. В обох дослідженнях ризик ставав дедалі вираженішим для груп пацієнтів зі значеннями ІМТ, вищими за 40 кг/м^2, і був утричі вищий для ІОХВ/ППІ. Дослідження Shohat зі співавторами [18] саме спрямоване на те, щоб визначити, чи є максимальний поріг ІМТ, завдяки якому ризик для інфекції значно зростає. Автори повідомили, що лінійно підвищений ризик із вищим ІМТ без чітко вираженого зменшення ваги працює краще.

Як нам відомо, немає проспективних рандомізованих досліджень, які безпосередньо стосуються реалізації цих знижень ІМТ (більшість досліджень — ретроспективні огляди баз даних або реєстри). Хоч баріатрична хірургія, мабуть, не зменшує ускладнень після ТЕКС [21], однак помітні менші ускладнення після ТЕКшС [22]. Недавній систематичний огляд п'яти досліджень, що охоплюють 23 348 пацієнтів із ТЕС, не показав статистично значущої різниці в рівні інфекції (поверхневої або глибокої) після баріатричних операцій [23]. Далі тривають дослідження пацієнтів з ожирінням, що зазнають баріатричного лікування; тих, хто відмовляється від баріатричної хірургії, також досліджують, однак наразі немає остаточних висновків щодо цього.

Наші результати показують, що ризик зараження зростає поступово в усьому діапазоні ІМТ, вищого за 30 кг/м^2. Крім того, пацієнти з ІМТ, вищим за 40 кг/м^2, схильні до значного (утричі вищого) ризику розвитку інфекційного захворювання. Ці результати мають мотивувати хірургів, щоб вони заохочували всіх пацієнтів із надмірною вагою зменшити її до операції; особливо варто акцентувати на цьому пацієнтам, у яких ІМТ вищий від 40 кг/м^2. Дальші дослідження мають проспективно вивчити вплив зниження ІМТ на зниження ризику зараження.

Автори: *Mitchell R. Klement, Ngai Nung, Neil Sheth, Suraya Zainul-Abidin, Kae Sian Tay, Ajay Premkumar*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи знижує баріатрична хірургія ризик інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба?

Рекомендація: Докази наразі непереконливі. Отже, передопераційна баріатрична хірургія не може бути рекомендована у звичайному порядку.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 85 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 8 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Ожиріння, яке визначають як індекс маси тіла (ІМТ) > 30 кг/м^2, досягло тривожної пропорції у США, Сполученому Королівстві (Великій Британії) і в усьому світі, не виказуючи ознак до зниження [1, 2]. Показники ожиріння в чоловіків і жінок у США за 2013–2014 роки становили 35 % і 40,4 % відповідно [3]. Крім того, дослідники передбачають, що до 2025 року 47 % чоловіків і 36 % жінок (віком від 21 до 60 років) у Великій Британії хворітимуть на ожиріння [2]. Ожиріння також було пов'язане з розвитком остеоартрозу й захворювань суглобів [4], унаслідок чого багато пацієнтів з ожирінням будуть пацієнтами хірургів, які виконують тотальне ендопротезування колінного (ТЕКС) або кульшового суглоба (ТЕКшС). George зі співавторами повідомили, що пацієнти з ожирінням становили 52 % пацієнтів з ТЕКшС і 70 % пацієнтів з ТЕКС у 2011 році [5].

Хоч пацієнти з ожирінням можуть досягти помітної задоволеності й полегшення болю після артропластики [5], однак ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) і перипротезної інфекції суглобів (ППІ) [6–8]. Унаслідок цього ожиріння розглядають як модифікований фактор ризику, і робоча група Американської асоціації хірургів кульшового й колінного суглобів (AAHKS) дійшла висновку, що ризики, пов'язані з ІМТ > 40 кг/м^2, переважають користь від артропластики [9]. Тому багато центрів і постачальники відтерміновують ендопротезування доти, доки пацієнт не зможе зменшити вагу нижче за цей поріг.

Баріатричну хірургію часто розглядають як безпечний та ефективний спосіб допомогти хворим з ожирінням знизити вагу [10]. Зокрема, вона ефективніше допомагає пацієнтам зменшити вагу, ніж нехірургічні методи [11]. Баріатрична хірургія — це найефективніший лікувальний спосіб втрати ваги для пацієнтів із тяжким ожирінням, і її рекомендують пацієнтам з ІМТ ≥ 40 кг/м^2 або пацієнтам з ІМТ ≥ 35 кг/м^2 і хоча б одним важливим супутнім захворюванням, яке не змогли вилікувати, щоб втратити вагу [11, 12]. Деякі хірурги-ортопеди виступають за баріатричну хірургію до ендопротезування кульшового, колінного або гомілковостопного суглоба, прагнучи зменшити ризик розвитку оперативної ІОХВ і ППІ. Parvizi зі співавторами продемонстрували, що пацієнти, які зазнали баріатричної операції до тотального ендопротезування кульшового або колінного суглоба, відчувають помітні функційні поліпшення після операції й мають низький рівень ускладнень [13].

Springer зі співавторами описали баріатричну хірургію як ефективний і тривалий спосіб лікування ожиріння. Вони повідомили, що пацієнти втратили від 50 до 70 % своєї надмірної ваги (зниження ІМТ від 10 до 15 кг/м^2) після баріатричних процедур [14]. Проте є обмежені докази, що баріатрична хірургія пов'язана зі зниженням показників ІОХВ/ППІ після тотальної артропластики суглобів. Хоч доказів рівня I або рівня II немає, дев'ять ретроспективних досліджень довели потенційний позитивний вплив баріатричної хірургії на ІОХВ/ППІ у пацієнтів з ожирінням, які зазнали тотального ендопротезування суглобів. Результати суперечливі. Kulkarni зі співавторами порівняли 90 пацієнтів, які мали баріатричні операції до тотального ендопротезування суглоба (ТЕС), із 53 пацієнтами, яким баріатричну операцію виконали після ТЕС. Дослідники встановили, що рівень інфекції після операції з ендопротезування суглобів був від 1,1 до 3,7 % відповідно й не було жодної статистичної різниці між двома групами (p = 0,55) [15]. Крім

того, шість додаткових досліджень показали, що баріатрична операція до або після ТЕС не впливає на частоту ІОХВ/ППІ [16–21].

Тільки два дослідження продемонстрували зниження ІОХВ/ППІ у пацієнтів, які зазнали ТЕС після баріатричних операцій [22, 23]. Одне з них — це велике когортне дослідження, у якому використали базу даних «Medicare» (баріатричні пацієнти проти пацієнтів з ожирінням (відношення шансів (ВШ) = 0,36, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — від 0,13 до 0,96, p = 0,049)) [23]. У другому дослідженні використали Нью-Йоркську державну базу даних (2,4 % баріатричних пацієнтів проти 1,3 % хворих з ТЕКС та ожирінням, p = 0,003; для ТЕКшС різниці немає) [22]. Метааналіз, опублікований 2015 року, також продемонстрував зниження післяопераційної інфекції в баріатричній групі (ВШ = 0,36, 95 % СІ — від 0,15 до 0,90, p = 0,03). Однак жодних відмінностей не виявлено, коли результати стратифікували за поверхневою або глибокою інфекцією [24]. Автори дійшли висновку, що аналіз післяопераційних ускладнень після баріатричних операцій можна оцінити як «дуже низький» щодо якості доказів. Крім того, вони повідомили, що вкрай мало впевненості в цих результатах через їхню невідповідність, неточність і можливу упередженість. Дослідники дійшли висновку, що баріатрична операція до ендопротезування кульшового або колінного суглоба НЕ покращує клінічних результатів і не знижує частоти ускладнень у пацієнтів з ожирінням [24].

Наявна література має важливі обмеження щодо відповідей на пропоноване запитання. Багато з вищезазначених розвідок ретроспективні, немає проспективних або рандомізованих досліджень. Бракує даних про харчування та статус пацієнтів з ожирінням, які зазнали баріатричних операцій і ТЕС, а це важливо, бо пацієнти після баріатричної хірургії можуть недоїдати [25]. Оскільки недоїдання раніше було пов'язане з підвищенням частоти ППІ [26], брак даних про харчування цих пацієнтів до й після баріатричних операції може потенційно сплутати результати. Мала вибірка й використання реєстраційних баз даних не дають змоги аналізувати підгрупи за типами отриманих баріатричних операцій. Є відмінності у втраті ваги і харчовому статусі між різними видами баріатричної хірургії, що може впливати на швидкість інфікування після артропластики [11]. Крім того, часовий відтинок між баріатричною хірургією та ендопротезуванням почасти не зазначений або несумісний у різних дослідженнях. З огляду на низькі показники ППІ у ТЕС, багато досліджень можуть бути недостатні, щоб розв'язати це клінічне питання. До того ж критерії для визначення ІОХВ або ППІ, особливо у дослідженнях, що спиралися на великі бази даних, були не послідовно повідомлені. Отже, не маючи переконливих доказів і досліджень із докладними даними, які стосуються цієї теми, ми вважаємо, що для пацієнтів з ожирінням баріатрична хірургія до ТЕС, спрямована на зменшення дальшої ІОХВ або ППІ, не гарантована.

Автори: *Mohammad Ali Enayatollahi, Lipalo Mokete, Marisa Sanchez, Jurek R. T. Pietrzak*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи може вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) спричинити інфекцію на місці післяопераційної рани/перипротезну інфекцію суглоба (ІОХВ/ППІ)? Якщо так, то яку оптимізацію варто зробити до операції для пацієнтів із ВІЛ?

Рекомендація: Відомо, що вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) — це фактор ризику розвитку інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) і перипротезної інфекції суглоба (ППІ). Однак у пацієнтів, оптимізованих з медичного погляду за високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), ризик невисокий і порівнянний із ВІЛ-негативними пацієнтами. Такі пацієнти мають бути оптимізовані для основних умов, як-от недоїдання, ниркова й печінкова недостатність, кількість CD4 і вірусне навантаження.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 2 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

ВІЛ призвів до того, що на сьогодні понад 70 мільйонів осіб інфіковані, а приблизно 35 мільйонів осіб вмерли від нього. За оцінками, 0,8 % дорослих віком від 15 до 49 років у всьому світі живуть із ВІЛ [1]. З 1979 до 1985 року багато хворих на гемофілію були інфіковані ВІЛ, коли їм вводили неекрановані продукти крові [2]. Високоактивні антиретровірусні препарати, що з'явилися 1997 року, змінили природу ВІЛ-інфекції із загрозливого стану на добре контрольоване хронічне захворювання, і тепер ці пацієнти досягають майже нормальної тривалості життя [3–8]. Як у ВІЛ-інфікованих у таких популяціях, у цих пацієнтів можуть розвиватися різні захворювання, зокрема дегенеративні захворювання суглобів [3]. Отже, попит на тотальне ендопротезування суглобів (ТЕС) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зростає, хоч і виникає стурбованість щодо правильних стратегій лікування і результатів такої процедури в цій популяції пацієнтів [2, 3, 9, 10].

Дослідження, виконані до появи ВААРТ, повідомляли, що частота ускладнень, пов'язаних з інфекцією, сягає 50 % [2, 9, 11]. Такі пацієнти переважно були хворі на гемофілію з ВІЛ [12] або мали супутні захворювання, зокрема внутрішньовенне вживання наркотиків [13]. Пізніші дослідження ВІЛ-інфікованих пацієнтів без гемофілії показали кращі результати й нижчі показники перипротезної інфекції суглобів (ППІ), ніж навіть у здоровій популяції [6–8, 14–17]. Ця суперечність у літературі відображає невеликі розміри вибірки та включення змішаних станів, як-от гемофілії, яка сама собою збільшує ризик ускладнень і використання ВААРТ [11]. (Таблиці 1 і 2 містять найрепрезентативніші роботи, що описують графіки й показники ППІ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без гемофілії і з гемофілією відповідно) [3].

Є умови, які справляють сильний вплив на результати ТЕС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Lehman зі співавторами проаналізували 41 випадок ендопротезування кульшового й колінного суглобів, виконаного особам, які внутрішньовенно споживали наркотики (деякі з них були ВІЛ-позитивні), показавши, що вживання наркотиків було незалежним чинником ризику розвитку інфекції після тотального ендопротезування суглоба [13]. Це дослідження й інші аналогічні дослідження засвідчили, що супутні захворювання в пацієнтів, особливо гемофілія і венозне (IV) зловживання наркотиками, є потенційними незалежними факторами ризику розвитку ППІ [13, 26, 33, 35–38]. Деякі з таких пацієнтів отримали мінімальну користь від застосування ВААРТ [12, 13]. Докладна соціальна історія й токсикологія сечі мають бути отримані для скринінгу у споживачів наркотиків IV, а постійне зловживання наркотиками є протипоказанням для планового ТЕС [39]. Проте

такі фактори, як харчовий статус, функції печінки й нирок, кількість CD4-клітин і вірусне навантаження (VL), потрібно виправити та зважати на них у передопераційному періоді у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [3, 40].

Ми визначили 15 досліджень, які можна використати в систематичному огляді, щоб відповісти на поставлене запитання щодо хворих на гемофілію [12, 13, 19, 28, 41–44]. У восьми дослідженнях наведено ВІЛ-негативну групу [19, 42, 43], зокрема 47 ППІ/ІОХВ на 332 випадки ендопротезування (0,142, 95 % ДІ — від 0,106 до 0,184). Відносний ризик ППІ/ІОХВ на основі комбінації семи досліджень із контрольною групою становив 170 (95 % ДІ — 0,93–3,1), вказуючи на те, що у ВІЛ-інфікованих із ТЕС, хворих на гемофілію, він був істотно вищий, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів із гемофілією.

Особливостями, спільними для більшості зазначених досліджень гемофілії, стали невелика кількість досліджуваних осіб і тривалі періоди спостереження великої частки пацієнтів, які зазнали ендопротезування до появи ВААРТ.

Кількість CD4

Важливість кількості CD4 та її зв'язок із серйозністю інфекції в пацієнтів із ВІЛ були підтверджені раніше [45, 46], однак оптимальний поріг для кількості CD4 у пацієнтів, що зазнають планового ендопротезування, не встановлено. Обмежені дані показали деякий зв'язок між кількістю CD4 і ППІ у ВІЛ-позитивних пацієнтів. У ретроспективному дослідженні із середнім періодом спостереження 10,2 року Parvizi зі співавторами [9] визначили рівень ППІ як 28,5 % (6 з 21) і засвідчили помітний зв'язок між імунною системою пацієнта й захворюваністю на ППІ. Кількість CD4 під час артропластики не була доступна для чотирьох із шести таких пацієнтів. Проте кількість CD4 була набагато нижча — у середньому 239 клітин/мл під час найпізнішого спостереження за пацієнтами з глибокою інфекцією проти 523 клітин/мл для досліджуваної популяції загалом ($p < 001$).

У сфері ортопедо-травматологічних процедур є докази, що пацієнти з кількістю CD4, меншою за 200 клітин/мл, мають вищі показники ускладнень, ніж пацієнти з вищими показниками кількості CD4. Інші дослідження засвідчили, що до факторів ризику розвитку поверхневої інфекції належать клінічна категорія ВІЛ В, кількість CD4 < 500 клітин/мл, забруднені рани й низький рівень сироваткового альбуміну [47–49].

Вірусне навантаження

Вірусне навантаження, тобто кількість копій вірусної РНК у крові пацієнта, — це ще один тест, який використовують, щоб відстежувати ВІЛ-інфекцію, Утім, належить з'ясувати, чи можна використовувати рівень вірусного навантаження, щоб прогнозувати частоту ППІ у ВІЛ-позитивних пацієнтів, які зазнали ТЕС [3]. Horberg зі співавторами [50] виявили, що у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що зазнають хірургічного лікування (включно з ортопедичними й неортопедичними процедурами), вірусні навантаження ВІЛ > 500 копій/мл були пов'язані з мінімальними ускладненнями, тоді як вірусне навантаження ВІЛ > 30 000 копій/мл були пов'язані з підвищеним ризиком ускладнень. Якщо кількість CD4 менша за 400 клітин/мл за невизначених вірусних навантажень, пацієнт матиме користь від ТЕС, оскільки ризик ППІ буде зменшений [51]. У ретроспективному дослідженні Falakassa зі співавторами [24] припустили, що добре контрольовані пацієнти з ВІЛ на ВААРТ із невстановленим вірусним навантаженням і CD4 > 200 клітин/мл схильні до такого самого ризику виникнення ППІ, що й середня популяція.

Ґрунтуючись на деяких непрямих даних, кількість CD4 > 400 клітин/мл і вірусне навантаження < 50 копій/мл може бути ідеальним порогом для планового ТЕС [50].

ВААРТ

Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) знижує передання ВІЛ, відновлює імунітет, зменшує захворюваність і смертність у зв'язку з ВІЛ і покращує виживаність [39, 48]. Деякі дослідження показали, що ВААРТ може стабілізувати кількість CD4 в нормальних передбачуваних межах, що корелює з кращими результатами в пацієнтів, які зазнають ортопедичних процедур [39]. У систематичному огляді Enayatollahi зі співавторами [3] припустили, що ВІЛ-позитивні пацієнти, які з медичного погляду оптимізовані ВААРТ і контрольовані для супутніх захворювань, мають прийнятний рівень ППІ після ТЕС, який підходить і ВІЛ-негативним пацієнтам.

Недоїдання та захворювання печінки й нирок

Недоїдання тісно пов'язане з безліччю ускладнень, що виникають після ТЕС, зокрема тривалою госпіталізацією, відтермінованим загоєнням ран, стійким дренажем і дальшою опірністю до зараження. Харчовий статус оцінюють з огляду на рівень сироваткового альбуміну (норма — від 3,5 до 5 г/дл), сироваткового трансферину (норма — від 204 до 360 мг/дл), сироваткового преальбуміну (норма — від 15 до 35 мг/дл) і загальну кількість лімфоцитів (від 800 до 2 000/мл) [49]. Хоч пороги для таких тестів не встановлені, будь-яке відхилення від цих параметрів може бути пов'язане зі більшими ускладненнями. Тож варто очікувати, що ВІЛ-позитивні пацієнти можуть мати вищий ризик післяопераційних ускладнень, спричинених недостатнім харчуванням [52], аномальною втратою ваги, дисбалансом рідини й електролітів і нирковою хворобою [10, 11, 19, 43, 53].

Використовуючи загальнонаціональну базу даних за 2005–2012 роки, Kildow зі співавторами [53] дійшли висновку, що ВІЛ-інфіковані пацієнти коінфіковані h-гепатітом. Вірус гепатиту С (HCV) або вірус гепатиту В (ВГВ) мають підвищений ризик розвитку прямих ранніх інфекцій за два роки й підвищений ризик ревізії після тотального ендопротезування кульшового суглоба за 90 днів і 2 роки.

Висновок

Поява ВААРТ перетворила ВІЛ-інфекцію на добре контрольоване хронічне захворювання, тому ВІЛ-позитивні пацієнти мають майже нормальну тривалість життя. Ендопротезування — це безпечна процедура, яка може мати користь для цих пацієнтів, якщо вони будуть з медичного погляду оптимізовані за допомогою ВААРТ і їм встановлять відповідну кількість CD4 та вірусне навантаження, одночасно усунувши супутні захворювання, включно з недоїданням, захворюваннями печінки й нирок, гемофілією та внутрішньовенним вживанням наркотиків у передопераційний період.

Автори: *Susan Goodman, Bryan D. Springer, Jasvinder Singh, Adolph J. Yates*

ЗАПИТАННЯ 8: Імуномодулювальні препарати, які модифікують хворобу (наприклад метотрексат або агенти протипухлинного чинника некрозу (анти-TNF), потрібно скасувати до операції, щоб зменшити ризик дальшої інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції (ІОХВ/ППІ)?

Рекомендація: 1. Дорослим із запальним артритом (ревматоїдним (РА) чи псоріатичним артритом (ПА)), ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА), анкілозивним спондилітом (АС) або системним червоним вовчаком (СЧВ), які вживають усі біологічні протиревматичні препарати, включно з TNF-інгібіторами та блокаторами IL-6 (повний список див. у Таблиці 1), варто скасувати повний цикл дозування до тотального ендопротезування кульшового (ТЕКшС) і колінного суглоба (ТЕКС), а операцію призначити через тиждень після отримання останньої дози. Ці ліки пацієнт повинен почати вживати не раніше ніж за два тижні після операції, якщо рана загоюється добре, усі шви зняті й немає інфекцій на місці післяопераційної рани.

2. Дорослі із запальним артритом або СЧВ можуть уживати протиревматичні препарати, що модифікують хворобу (АР/МП), включно з метотрексатом, у післяопераційному періоді.

3. Дорослі з важкою формою СЧВ можуть уживати імуномодулювальні препарати протягом періопераційного періоду.

4. Дорослим із легкою формою СЧВ потрібно скасувати імуномодулювальні препарати (крім такролімусу) до операції й поновити їхнє вживання мінімум як через 14 днів після операції, якщо рана добре загоюється й усі шви зняті, а місце післяопераційної рани загоїлося й не має підозри щодо інфекційних ускладнень.

5. Дорослим із РА, СЧВ, АС, ПА та ЮІА, які отримують глюкокортикоїди (ГК) для лікування ревматичних захворювань, але не отримували ГК під час розвитку цих недуг і які не отримують замісної терапії, ми рекомендуємо призначати звичайну добову, а не надмірну «стресову» дозу ГК у день операції.

Рівень доказовості: обмежений, ґрунтується на непрямих доказах із середнім чи низьким рівнем якості.

Підсумки голосування: погодилися — 87 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 10 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Ендопротезування створює важливі переваги тим, хто має запальний артрит і СЧВ, однак такі пацієнти все одно мають підвищений ризик ускладнень, зокрема інфекції [1–3]. Щоб надати рекомендації, Американська асоціація хірургів кульшового і колінного суглобів (AAHKS) та Американська колегія ревматології (ACR) скликали групу зацікавлених сторін, включно з ревматологами, ортопедами, пацієнтами, фахівцями й методистами з інфекційних захворювань. Ми систематично розглянули відповідну літературу в «Embase» (від 1974 року), Кокранівській бібліотеці та «PubMed» (від середини 1960-х років) з 1 січня 1980 до 6 березня 2016 року і, узагальнивши докази, досягли консенсусу згідно з вищезазначеними рекомендаціями, щоб зменшити ризик уражень [4]. Додатковий пошук літератури провели з 1 березня 2016 року до 28 лютого 2018 року, долучивши відповідні статті до цього обговорення.

Для синтетичних небіологічних ПРПМХ є докази з рандомізованих контрольованих досліджень, які не виявили збільшення, коли ці препарати й далі вживали протягом періопераційного періоду. Хоч немає жодних хірургічних випробувань, які безпосередньо порівнюють інфекцію як спалах для біологічних

протиревматичних препаратів, включно з TNF-інгібіторами та блокатори IL-6, є численні випробування, що демонструють збільшення інфекції, пов'язаної з цими препаратами, у неопераційних ситуаціях. Оскільки пацієнти з легкою формою СЧВ можуть бути повністю контрольовані після операції і їм можна перепризначити ліки, ми рекомендуємо відмовитися від усіх імуномодулювальних препаратів під час операції. У пацієнтів із тяжкою формою СЧВ або формою СЧВ, що загрожує життю та функціонуванню органів, можуть виникнути періопераційні ускладнення, пов'язані з активним захворюванням, тому ми рекомендуємо таким пацієнтам і надалі вживати ліки після хірургічного втручання, проконсультувавшись зі своїм ревматологом.

Тофацитиніб — це унікальний оральний імуномодулятор, що збільшує ризик зараження, тому ми рекомендуємо скасувати вживання тофацитинібу за сім днів до операції. Імунокомпрометований статус пов'язаний із високими дозами біологічної терапії, тому ми почали застосовувати препарат, утримуючи інтервал між дозами, щоб позначити період ефективної імуносупресії, не відбитий у фармакокінетичній сироватці періоду напіврозпаду. Наприклад, ритуксимаб має період напіввиведення із сироватки від 18 до 32 днів, проте руйнування В-лімфоцитів може тривати понад 6 місяців після інфузії. Це свідчить про те, що оптимальний час для операції припадає на кінець циклу дозування препарату на імуносупресивному рівні.

Глюкокортикоїди (ГК) зазвичай вводять як фізіологічні дози («стресові дози кортикостероїдів») пацієнтам, які отримують довгострокові ГК під час ТЕКшС і ТЕКС, попри постійний зв'язок з ростом інфекції, щоб забезпечити стабільність гемодинаміки. Спираючись на рандомізовані контрольні випробування та спостережні дослідження, що не демонструють гіпотонії за звичайних доз ГК, ми рекомендуємо вживати далі ці препарати у звичайних дозах, а не «кортикостероїди у стресовій дозі». Таку рекомендацію застосовують лише тоді, коли ГК уживають пацієнти з ревматичними захворюваннями, а не ті, хто отримав ГК під час розроблення або як замісну терапію для інших медичних показників.

Відтепер попереднє припущення про те, що в пацієнтів з РА зростає ризик зараження, підтверджене. Воно ґрунтується на реєстрі когортного дослідження випадків ТЕКшС/ТЕКС у 3 913 пацієнтів з РА, порівняному з 120 499 пацієнтами з остеоартрозом (ОА) [5]. Пацієнти з РА мали підвищений ризик розвитку ППІ (коефіцієнт небезпеки (SHR) — 1,46, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — від 1,13 до 1,88). Біологія була керована впродовж 90 днів після операції у 345 із 1 946 пацієнтів, але ризик ППІ не зріс (SHR — 1,61, СІ — від 0,70 до 3,69). У другому ретроспективному когортному дослідженні проаналізовані операції в 4 288 пацієнтів із захворюваннями кишківника та запальним артритом, які отримували інфузію інфліксимабу протягом 6 місяців від ТЕКСшС і ТЕКС [6]. Використовуючи точність розрахункових записів, дослідники визначили, що інфліксимаб, уживаний упродовж чотирьох тижнів після операції, порівняно з інфліксимабом, призначеним за шість місяців до операції, не збільшував ризику серйозної інфекції протягом 30 днів після операції (відношення шансів (ВШ) = 0, 90, ДІ — від 0,60 до 1,34) або ППІ протягом одного року (ВШ = 0,98, ДІ — від 0,52 до 1,87). Доза глюкокортикоїду > 10 мг набагато збільшувала ризик інфекції до 30 дня (ВШ = 2,11, СІ — від 1,30 до 3,40) і ППІ (ВШ = 2,70, СІ — від 1,30 до 5,60). У ретроспективному дослідженні «випадок-контроль», у якому використані великі комерційні бази даних,

був ідентифікований 55 861 пацієнт з ОА або РА, який зазнав ендопротезування, зокрема +1 127 інфікованих випадків ТЕС, додані до 1 106 контролів. Пацієнти з РА на 47 % частіше мали інфекцію, ніж пацієнти з ОА (ВШ = 1,47, ДІ — від 1,04 до 2,08). Використання періопераційних імунодепресантів не збільшувало ризику (ВШ = 1,12, ДІ — від 0,84 до 1,50). Завдяки періопераційному застосування преднізону знову встановили, що він становить вагомий фактор ризику для інфекції (ВШ = 1,59, ДІ — від 1,28 до 1,97) [7].

Ці спостережні дослідження показують, що й досі важливо розв'язати проблему ризику розвитку інфекції в пацієнтів із ревматизмом, і підтримують наші рекомендації давати звичайні, а не «стресові» дози ГК під час ТЕКшС і ТЕКС. Хоч біологія не була фактором ризику зараження після операції, незмінні побічні ефекти можуть відігравати роль у спостережних дослідженнях, які забезпечують дальші обгрунтування, потрібні для майбутніх досліджень.

Автори: *Chi Xu, Yuhan Chang, Wadih Y. Matar, Daniel Varin, Jui Ping Chen*

ЗАПИТАННЯ 9: Чи спричиняють захворювання печінки (гепатит С, цироз печінки тощо) інфекцію на місці післяопераційної рани/періпротезну інфекцію суглоба (ІОХВ/ППІ)? Якщо так, то яку оптимізацію варто зробити до операції для пацієнтів із захворюванням печінки?

Рекомендація: Так. Пацієнти із захворюваннями печінки, зокрема з гепатитом або цирозом, мають вищий ризик зараження зазначеними інфекціями та інтраопераційної й післяопераційної кровотечі. Потрібно докласти всіх зусиль, щоб мінімізувати такі ускладнення.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 98 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Вірус гепатиту С (HCV) вражає понад 185 мільйонів чоловік у всьому світі, приблизно 80 % інфікувань прогресують у хронічну інфекцію, а у 20 % інфікованих осіб розвивається цироз печінки впродовж 25 років [1–4]. Медикаментозна терапія й далі покращує тривалість життя в пацієнтів із захворюваннями печінки, однак зростає потреба в ортопедичних процедурах у цій групі населення [5–8]. Більш ранні дослідження, оцінюючи післяопераційні ускладнення в цій популяції пацієнтів, мали невелику вибірку й не були остаточні [6, 9, 10]. Проте останні дослідження здебільшого продемонстрували, що, справді, ІОХВ та ППІ трапляються набагато частіше серед таких пацієнтів [11].

У пацієнтів із печінковою недостатністю й цирозом печінки, на відміну від тих, у кого немає цирозу печінки, ППІ може частіше траплятися після планового ендопротезування колінного суглоба (2,7 проти 0,8 %), планового ендопротезування кульшового суглоба (3,66 проти 0,69 %) і переломів стегна (6,30 проти 1,10 %), як показав Jiang зі співавторами, аналізуючи дані із загальнонаціональної вибірки стаціонарних хворих і Державної стаціонарної бази даних. Дослідники довели, що цироз печінки був незалежним чинником ризику для ППІ (відношення шансів (ВШ) = 2,4, довірчий інтервал (ДІ) — від 1,87 до 3,12), оскільки був поставлений

діагноз HCV без цирозу (ВШ = 2,3, ДІ — від 1,97 до 2,76) [5]. Інше ретроспективне когортне дослідження пацієнтів із первинним тотальним ендопротезуванням кульшового (ТЕКшС) або колінного суглоба (ТЕКС) із Данського національного реєстру пацієнтів також засвідчило вищий рівень ППІ упродовж одного року після операції в пацієнтів із печінковою недостатністю й цирозом печінки [12]. Важливо зазначити, що сам HCV може збільшувати частоту ускладнень, навіть якщо в пацієнта немає цирозу печінки.

Pour зі співавторами спостерігали збільшення частоти хірургічних ускладнень, зокрема ППІ, у пацієнтів з нециротичним HCV, що зазнають ТЕКшС, але не ТЕКС [10]. Дослідження Issa зі співавторами охоплювало 6 343 пацієнтів із HCV і 19 029 «контролів», продемонструвавши підвищену частоту ранніх післяопераційних хірургічних ускладнень після ТЕКшС або ТЕКС у пацієнтів із хронічним HCV [6]. Когорта також мала вищу частоту 90-денних ускладнень і реадмісію [13]. Best зі співавторами використовували Національне обстеження виписки зі стаціонару, щоб порівняти 26 444 пацієнтів із HCV, що зазнають ТЕКшС або ТЕКС, із контрольною групою 8 336 882 пацієнтів без HCV. Вони повідомили про вищі показники ППІ у пацієнтів із HCV, які зазнають тотального ендопротезування суглоба (ТЕС) (HCV = 0,84 %, контролі = 0,09 %, ВШ = 9,5, ДІ — від 8,3 до 10,8) [14]. Cancienne зі співавторами використовували бази даних записів пацієнтів «PearlDiver» і показали помітне ВШ від 1,7 до 2,1 для інфекції колінного, кульшового [15] і плечового суглоба [16] за 3, 6 і 12 місяців після ендопротезування. Ці три групи мали 15 383, 8 380 і 1 466 випадків HCV, які були порівняні з відповідно 146 541, 48 440 і 21 502 дібраними контрольними пацієнтами. Kildow зі співавторами продемонстрували, що внаслідок складання контролю груп за віком, статтю та індексом супутньої патології Чарлсона (CCI) пацієнти з HCV мали вищий рівень ускладнень протягом 30-денного, 90-денного або дворічного періоду після ТЕС [17].

Крім того, вірус гепатиту B був визнаний незалежним фактором ризику для ППІ після тотального ендопротезування колінного суглоба [18]. Ризик розвитку ППІ через 90 днів і через два роки після тотального ендопротезування також була набагато збільшена [17]. Проти контрольної групи пацієнти з цирозом печінки мають більше крововтрати, більше ускладнень і вищі показники смертності. Серед пацієнтів із цирозом цироз печінки, пов'язаний з алкоголем, мав найвищий рівень періопераційного ускладнення [19, 20].

Є кілька різних пояснень вищого ризику ППІ у хворих на цироз печінки. Одним із пояснень є те, що захворювання печінки може порушувати функції тромбоцитів, спричиняючи тромбоцитопенію і відповідно збільшуючи ризик інтраопераційної та післяопераційної кровотечі [21–23]. HCV може пригнічувати імунну систему, ушкодити ендотеліальні клітини та призвести до тяжких хірургічних ускладнень [6, 24, 25]. Внутрішня крововтрата й потреба в концентрованих еритроцитах та переливанні крові знижують імунологічний стан цих пацієнтів. Ба більше, утворення гематоми навколо імплантату в наступні дні є ще одним фактором ризику для розвитку ППІ. Крім того, пацієнти із HCV можуть мати дисфункцію бета-острівцевих клітин і згодом може розвинутися діабет, який, імовірно, призведе до більших ускладнень інфікованої рани й потенційної інфекції [21]. Також ще одна можлива причина полягає в тому, що пацієнти із захворюваннями печінки здатні активувати ретикулоендотеліальну систему, лімфопроліферацію

активність нейтрофілів і фагоцитарну активність, які зменшують свою бактерицидну активність і були пропоновані як важливі сприятливі чинники схильності до інфекції [16, 26, 27].

Хірурги-ортопеди повинні дедалі більше усвідомлювати цей зв'язок, що має впливати на загальний процес прийняття рішень щодо ТЕС у пацієнтів із захворюваннями печінки [12, 20]. Ми віримо, що саме в цих пацієнтів профілактичні заходи повинні бути спрямовані проти інфекції і що чіткого післяопераційного контроля потрібно дотримуватися агресивно, якщо є підозра на інфекцію. Гемостатичний баланс повинен бути скоригований до операції відповідно до встановленої процедури, зокрема введення вітаміну К або переливання плазми чи крові, щоб уникнути надмірної кровотечі, або, можливо, пацієнти з пізньою стадією захворювання не мають зазнавати ендопротезування [28, 29]. Крім того, імунний статус пацієнтів із захворюваннями печінки повинен бути чіткіший до операції [26].

Після кореляції рівня серопревалентності й недіагностування Cheng зі співавторами дійшли висновку, що рутинний скринінг HCV не рентабельний [30]. Інше дослідження мало той самий висновок, порівнюючи вартість і швидкість передання HCV через шкірний контакт із кров'ю [31].

З огляду на незаперечні докази в літературі, ми робимо висновок, що захворювання печінки, зокрема гепатит або схильність до цирозу, ставить пацієнтів в умови, які можуть призвести до ІОХВ/ППІ. Гемостатичний баланс та імунітет і скомпрометований статус має бути виправлений перед операцією в пацієнтів із захворюванням печінки. На сьогодні немає запропонованих головних принципів, щоб краще підготувати пацієнтів із захворюваннями печінки до ортопедичної хірургії. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на оптимізацію догляду за цими пацієнтами. Гепатит збільшить частоту ускладнень після планового ендопротезування. Перевага експлуатації й недолік можливого ускладнення мають бути ретельно оцінені й обговорені з пацієнтом.

Автори: *Efrain Diaz-Borjon, Navin Fernando, Kerri Bell, Ruben Alejandro Morales Maldonado*

ЗАПИТАННЯ 10: Чи є зв'язок між споживанням опіоїдів і підвищеним ризиком розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції (ІОХВ/ППІ)?

Рекомендація: Так. Використання опіоїдів до операції було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 71 %, не погодилися — 17 %, утрималися — 12 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

У дослідженнях *in vitro* й на тваринних моделях показано, що опіоїди мають імуносупресивний ефект, модулюючи як адаптивну, так і вроджену імунну систему [1–6]. Опіоїди були пов'язані з розвитком різних інфекцій, зокрема вірусу

імунодефіциту людини (ВІЛ), вірусу гепатиту С (HCV) і опортуністичних бактеріальних інфекцій [4, 5, 7, 8].

Попри підвищений інтерес до опіоїдів, таких досліджень наразі мало. У літературі з артропластики вивчали вплив ефективного вживання опіоїдів і дальший розвиток інфекційних захворювань. Щодо хірургічних інфекцій Menendez зі співавторами виявили, що передопераційне використання опіоїдів було пов'язане з вищою захворюваністю пацієнтів, зокрема з підвищеним ризиком інфекції на місці післяопераційної рани [9]. Для ППІ Cancienne зі співавторами встановили в національній базі даних, що передопераційне вживання наркотиків було пов'язане з вищим ризиком ППІ протягом одного року [10]. Так само Bell зі співавторами в ретроспективному дослідженні за допомогою методу «випадок-контроль» показали, що дооперацийне вживання опіоїдів було зазвичай пов'язане з підвищеним ризиком ППІ упродовж двох років [11]. Крім того, передопераційне використання опіоїдів було фактором ризику для ранньої ревізійної хірургії [12–14]. У жодному із двох оглядів у літературі, проте, не було дальшого аналізу за типом ревізії. Отже, зв'язок між передопераційним уживанням опіоїдів і септичними ревізіями залишається невідомим. Підсумовуючи, зазначимо, що є обмежені докази на користь опіоїдів як фактора ризику розвитку ІОХВ/ППІ. З огляду на небезпеку, яку становлять ці препарати, потрібні дослідження, щоб розробити більш конкретні рекомендації для потенційних факторів ризику.

Автори: *Alexander Rondon, Samuel Wellman, Camila Novaes de Santana*

ЗАПИТАННЯ 11: Чи збільшують тривожність/депресія й розлади настрою ризик розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/періпротезної інфекції (ІОХВ/ППІ)? Якщо так, то які міркування потрібно реалізувати, щоб знизити ризик ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: З'являються дані, які свідчать, що афективні розлади, зокрема депресія та тривожність, підвищують ризик розвитку ІОХВ/ППІ. Хоч були запропоновані як фізіологічні, так і психологічні пояснення цього зв'язку, не зрозуміло, чи призводять дооперацийні модулювання або лікування цих порушень до зниження ризику розвитку прямих наслідків інфікування

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 88 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 8 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Останні дослідження показують, що афективні розлади, зокрема депресія та тривожність, можуть збільшити ризик розвитку ІОХВ/ППІ [1]. У цього зв'язку є як фізіологічні, так психологічні причини. Депресія стимулює продукування прозапальних цитокінів, як-от IL-6, а також сприяє пригніченню клітинної імунної відповіді (активація природних клітин-кілерів і реплікація клітин Т-хелперів) [2, 3]. Продукування IL-6 стимулює секрецію кортикотропного рилізинг-гормону (КРГ), збільшуючи вироблення адренокортикотропного гормону плазми (АКТГ) і кортизолу, а отже, пригнічує певні аспекти імунної відповіді [2, 4]. Пацієнти з депресією та тривожними розладами також, імовірно, потерпають від зневаги до

себе й мають вищий ризик розвитку ІОХВ/ППІ [5, 6]. Пацієнти з афективними розладами, імовірно, курять, хворіють на недоїдання чи анемію, вживають алкоголь або живуть у соціальній ізоляції, що підвищує ризик ІОХВ/ППІ [7–12].

Зв'язок між депресією й ППІ ще потрібно роз'яснити, однак у кількох дослідженнях національного реєстру доведено, що депресія — це незалежний чинник ризику розвитку ППІ після первинного ТЕС [13–16]. Browne зі співавторами повідомили, що частота депресії у групі артропластичних пацієнтів становить 10,0 % [14] (відношення шансів (ВШ) = 1,33) [14]. У ретроспективному дослідженні «випадок-контроль» Bozic зі співавторами виявили, що депресія незалежно пов'язана з підвищенням ризику ППІ у пацієнтів із тотальним ендопротезуванням кульшового суглоба (співвідношення ризиків (HR) = 1,28) [17]. Аналогічно ще один центр виконав ретроспективні дослідження після тотального ендопротезування й показав, що депресія тісно пов'язана з ППІ [18]. Крім того, систематичний огляд та аналіз 66 спостережних досліджень (23 проспективні й 43 ретроспективні) об'єднані змінно скоригованими відносними ризиками й засвідчили депресію, яка помітно збільшила ризик розвитку ППІ (ВШ = 1,48, 95 % ДІ — від 1,13 до 1.95) після тотального ендопротезування колінного (ТЕКС) або кульшового суглоба (ТЕКшС) [19].

Інші психічні розлади, наприклад біполярні розлади й шизофренія, також продемонстрували зв'язок із ППІ. Kheir зі співавторами встановили, що в пацієнтів із психозом і депресією зросла ймовірність розвитку ППІ через 90 днів (ВШ = 3,334, p = 0.049) та два роки (ВШ = 3,94, p = 0,004) і в будь-який момент часу (ВШ = 4,32, p = 0,002) [20]. Крім того, Klement зі співавторами показали, що пацієнти з будь-яким психічним захворюванням (біполярні розлади, депресія й шизофренія), яким виконали первинні ТЕКС і ТЕКшС, перебували у групі підвищеного ризику ППІ (ТЕКС ВШ = 2,17, p < 0,001, ТЕКшС ВШ = 2,26, p < 0,001) [15, 16].

Хоч є істотні докази, що депресія — це фактор ризику розвитку ППІ, маємо обмежену кількість доказів того, що контроль або лікування депресії призводить до зниження або нормалізування ризику ППІ. У нещодавньому ретроспективному дослідженні понад 20 000 випадків ендопротезувань Yao зі співавторами не продемонстрували жодного зв'язку між використанням періопераційних антидепресантів і підвищеним ризиком ревізії або ППІ; однак пацієнти, які застосовували селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (ДІЗЗС), мали менший ризик перегляду за всіма причинами й асептичного перегляду [21]. Ретроспективне дослідження 140 пацієнтів, які зазнали передньої шийної дискектомії, засвідчили аналогічні хірургічні результати в пацієнтів, які попередньо отримували антидепресанти протягом принаймні шести місяців до операції, порівняно з контрольною групою пацієнтів, які не мали депресії до цього [22]. Утім, майбутні перспективні інтервенційні дослідження, які вивчають вплив лікування депресії на ризик розвитку ППІ у пацієнтів з ендопротезуванням, виправдані.

Автори: *Andrew Battenberg, Kier Blevins*

ЗАПИТАННЯ 12: Чи збільшує дефіцит вітаміну D (ДВD) ризик дальшого розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ) у пацієнтів, яким показане тотальне ендопротезування?

Рекомендація: Невідомо. ДВD може збільшити ризик дальших ІОХВ і/або ППІ у пацієнтів, що зазнають ортопедичних процедур, пригнічуючи вітамін D-опосередковані вроджені й адаптивні імунні реакції.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 82 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 13 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Точний механізм впливу вітаміну D на імунну функцію невідомий. Численні дослідження продемонстрували, що він регулює як вроджені, так і адаптивні імунні реакції [1–6]. Вітамін D потрібно призначати, щоб активувати вроджену імунну систему та вбити бактерії, застосовуючи внутрішньокринне регулювання моноцитів і продукуючи антимікробні пептиди (АМП) та цитокіни [1, 2]. Вітамін D активує адаптивну імунну відповідь через паракринну регуляцію в дендритних клітинах, Т- і В-клітинах [1].

Клінічні ознаки ДВD і ризики розвитку ІОХВ/ППІ в ортопедичній літературі обмежені. У проспективному дослідженні, вимірюючи рівні 25-гидроксивітаміну D у сироватці, ДВD виявили в 64 % пацієнтів перед первинним тотальним ендопротезуванням суглоба (ТЕС), 52 % пацієнтів з асептичною нестабільністю і 86 % пацієнтів з ППІ, що становило статистично значущу різницю для ППІ порівняно з іншою групою [7]. У ретроспективному дослідженні «випадок-контроль» ревізійних ТЕС отримали аналогічні результати в пацієнтів з ППІ, більш схильних до ДВD, ніж у пацієнтів, яких перевіряють на асептичні показання (72,7 проти 48,4 % відповідно) [8]. Крім того, поширеність ДВD становила 55 % у групі пацієнтів з ревізійним ендопротезуванням проти 39 % в основній групі пацієнтів із первинним ТЕС. Важливо зазначити, що в разі контролю інших харчових параметрів, зокрема альбуміну та трансферину, ДВD залишався предиктором ППІ та причиною ревізійної хірургії [8].

На сьогодні немає клінічних досліджень впливу вітаміну D на ризик розвитку ІОХВ/ППІ. У моделі миші ППІ показано, що в мишей із ДВD є підвищене бактеріальне навантаження, на відміну від мишей, які отримували «рятівний» вітамін D [9]. Бактеріальне навантаження було також зменшене в нормальних мишей і мишей із «рятівним» ДВD, які отримують добавки. ДВD — поширене явище: 42 % дорослих американців мають такий дефіцит, а в пацієнтів із ТЕС він становить від 24 до 65 % [10–14]. Тож, як потенційно модифікований фактор ризику розвитку ІОХВ і ППІ, ДВD належить до важливих проблем майбутніх досліджень.

Автори: *Riaz Khan, Vasili Karas, Jonathan Coward*

ЗАПИТАННЯ 13: Чи є передопераційна анемія фактором ризику розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ)?

Рекомендація: На підставі наявних даних передопераційна анемія, яку визначають за гемоглобіном, меншим за 13,0 г/дл у чоловіків і 12,0 г/дл у жінок, є незалежним чинником ризику післяопераційної ІОХВ/ППІ після тотального ендопротезування суглоба (ТЕС).

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Анемія — це поширене захворювання, яке, за оцінками, виявляє себе у 21–35 % пацієнтів із первинним ТЕС [1, 2]. Анемія часто становить частину спектра супутніх захворювань, тому її складно досліджувати окремо. Утім, кілька опублікованих робіт [3–13] демонструють зв'язок між післяопераційними ускладненнями й передопераційною анемією. Більшість ортопедичних розвідок сфокусовано на дослідженні передопераційної анемії перед тотальним ендопротезуванням гомілковостопного суглоба (ТЕГС) [14].

Одним із найбільш руйнівних післяопераційних ускладнень ТЕС є те, що щороку зростає кількість ІОХВ і ППІ, тому профілактика надалі матиме першочергове значення. Трапляючись зрідка, усе-таки ці тяжкі ускладнення збільшують показники захворюваності та смертності і становлять помітний економічний тягар [4, 13, 15]. Є кілька документованих факторів ризику, пов'язаних із пацієнтом, які збільшують захворюваність на ППІ, включно з ревматологічними захворюваннями, діабетом та ожирінням [4, 16]. У деяких випадках передопераційна оптимізація цих діагнозів може привести до сприятливих результативних змін ризику розвитку інфекції [16]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вважає, що значення гемоглобіну менше ніж 13,0 г/дл у чоловіків і менше ніж 12,0 г/дл у жінок є одним із таких факторів ризику, який оцінений і визнаний як незалежний предиктор післяопераційних ускладнень, зокрема ППІ [2, 4, 5, 10, 11, 17, 18].

У переконливому ретроспективному дослідженні «контроль-випадок» вивчили пацієнтів, у яких еративний рівень гемоглобіну в чоловіків менший за 13,0 г/дл, а в жінок менший за 12,0 г/дл, і встановили, що в таких пацієнтів вищий загальний показник ускладнень (відношення шансів (ВШ) = 2.11), ніж у їхніх попередніх аналогів [11]. До когорти увійшли 2 576 (19 %) пацієнтів, у яких анемія відповідала 10 987 пацієнтам із лабораторними значеннями в нормальних межах. Після контролю за іншими важливими супутніми захворюваннями частота загальних ускладнень для анемічної групи становила 33,2 % проти 15,4 % у неанемічній групі, а рівень зниження сягав 4,5 % у пацієнтів з анемією та 1,12 % у неанемічних пацієнтів (ВШ = 2,83, 95 % довірчий інтервал (CI) — від 1,78 до 4,51; p < 0,0001) [11].

У двох дослідженнях рівня II Bozic зі співавторами, спираючись на адміністративні дані з бази «Medicare», виявили скориговану небезпеку. Співвідношення анемії в разі ТЕС становила 1,36 і 1,26 відповідно (p = 0,0347 і p = 0,0014) [17, 18]. У дослідженні рівня III, спеціально з'ясовуючи зв'язок між передопераційною анемією та ППІ, Greenky зі співавторами повідомили, що анемія була незалежно пов'язана з ризиком розвитку післяопераційної ППІ (відношення шансів (ВШ) = 1,95, 95 % ДІ — від 1,38 до 2,56) [5].

Swenson зі співавторами розглянули інституційну серію пацієнтів з підтвердженою ППІ і показали, що передопераційна анемія в цьому разі призводить до зниження успіху відкритого оброблення й заміни поліетилену [10]. Вони продемонстрували, що відношення шансів у пацієнтів з передопераційною анемією становило 6,7 (ДІ — від 2,2 до 22,4, p = 0,0013). Дослідники виявили, що ускладнення

посилюється поєднанням інфекції з різновидами *Staphylococcus* і передопераційною анемією в пацієнтів, які зазнали іригації та дебридменту; якщо не було цих двох факторів, показник успіху в 97,1 % був визначений підтриманням добре встановленого імплантату без потреби в додатковій операції або довічних пероральних антибіотиків [10].

З огляду на наявні дані, можна досить впевнено припустити, що пацієнти з передопераційною анемією частіше потерпають від перипротезної інфекції суглоба в післяопераційному періоді, ніж неанемічні пацієнти, яким виконали хірургічне втручання. Хоч досліджень із таким висновком мало, вони незалежно підтверджують його як у великій групі адміністративних даних, так і в інституційних реєстрах. Скориговані коефіцієнти шансів у цих дослідженнях варіюються від 1,26 до 2,11, однак показують, що рівень гемоглобіну, нижчий за 13,0 г/дл у чоловіків і 12,0 г/дл у жінок, є незалежним фактором ризику для ППІ [5, 10, 11, 15, 17, 18].

Також не зрозуміло, чи є передопераційна анемія само собою фактором ризику, чи лікування анемії за допомогою алогенних переливань становить деякий ризик розвитку інфекції. Крім того, передопераційна анемія є найбільшим предиктором необхідності переливати кров навіть у ситуації рутинного використання транексамової кислоти [19–21], а переливання алогенної крові незалежно корелює з ІОХВ/ППІ [7, 22, 23]. Дальші дослідження потрібно здійснювати в цій галузі, спираючись на надійні великомасштабні центровані випробування.

Автори: *Riaz Khan, Vasili Karas, Jonathan Coward*

ЗАПИТАННЯ 14: Як оптимізувати перед операцією анемію, щоб збільшити концентрацію гемоглобіну?

Рекомендація: Література передбачає, що введення заліза і/або еритропоетину (ЕП) підвищує передопераційну концентрацію гемоглобіну, зменшуючи потребу в післяопераційному алогенному переливанні крові. Однак залізо може бути ефективне тільки для пацієнтів із дефіцитом заліза й пов'язане з багатьма побічними ефектами. З огляду на високу вартість ЕП, ми не виявили, що передопераційне введення ЕП економічно ефективне для того, щоб уникнути одного переливання. Потрібно далі досліджувати цю проблему, щоб оцінити ризики й переваги передопераційного алогенного переливання крові.

Рівень доказовості: обмежений

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

У сучасній літературі подано кілька стратегій збільшення передопераційного гемоглобіну, зокрема добавки заліза, ін'єкція людського рекомбінантного еритропоетину й передопераційне переливання крові.

Лікування рекомендують починати, виправивши будь-які недоліки (як-от дефіцит заліза, фолату, феритину і вітаміну B12). Якщо пацієнти мають дефіцит заліза, рівень гемоглобіну можна підвищити лише за допомогою заліза — внутрішньовенно (в/в) або перорально [1]. Пероральне введення заліза дешеве, але

дасть результат за 2–3 місяці [2]. Залізо для перорального застосування також пов'язане з високим профілем побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У систематичному огляді й метааналізу, здійсненому 2015 року, виконали 43 рандомізовані клінічні випробування, у яких порівнювали пероральне й внутрішньовенне введення заліза та плацебо, і виявили більше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, якщо перорально, а не внутрішньовенно вводити залізо (ВШ = 3,05) або вживати плацебо замість пероральних добавок (ВШ = 2,32). Це збільшення побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, у свою чергу, знижує ефективність лікування [3], Внутрішньовенне введення заліза дорожче, але може підвищувати рівень гемоглобіну за 2–4 тижні залежно від рівня гемоглобіну до лікування й рівня дефіциту заліза. Побічні ефекти вкрай рідкісні й зазвичай незначні, але помітні поодинокі випадки анафілаксії, підтверджені систематичним оглядом, у якому зазначені 8 таких випадків на 2 186 інфузій [4].

Суперечливо використовувати до операції залізовмісні добавки, щоб підвищити передопераційний гемоглобін у всіх пацієнтів. Це пов'язано з дискусіями серед науковців, побічними лікувальними ефектами й неоднозначністю щодо тривалості лікування, спрямованого на очевидне періопераційне поліпшення гемоглобіну. Cuenca зі співавторами продемонстрували, що доопераційне застосування добавок заліза, вітаміну С і фолату за 30–45 днів до операції призвело до зниження частоти переливання крові в пацієнтів із первинним ТЕКС (5,8 % проти 32 %) без гематологічного дефіциту [5]. У наступному дослідженні 2004 року науковці вивчали внутрішньовенне введення заліза під час надходження й перед операцією в пацієнтів із переломами шийки стегна, знову-таки без гематологічних порушень, порівнюючи їх із контрольною групою. Вони дійшли висновку, що внутрішньовенне введення заліза призвело до зниження частоти переливання крові після операції [6]. Проте дослідження Lachance зі співавторами спростувало цю позицію й не виявило відмінностей в частоті післяопераційної трансфузії в пацієнтів із тотальним ендопротезуванням (ТЕС), які вживали препарати заліза за 3 тижні до операції [7]. Крім того, уживання заліза знову було пов'язане з високим рівнем побічних ефектів, зокрема закрепами (33 %), печією (13,8 %) і болем у животі (12,6 %) [7]. Ці дослідження обмежувало те, що в жодному з них не згадували поліпшення передопераційного рівня гемоглобіну.

Передопераційне введення ЕП повсюдно продемонструвало збільшення передопераційного гемоглобіну та зниження потреби в післяопераційному алогенному переливанні крові, хоч і мало свої обмеження. У систематичному огляді 8 досліджень (5 РКД і 3 когортні дослідження) [8] розглянуті ефекти від передопераційного ЕП, поєднаного з пероральним або внутрішньовенним введенням заліза, у пацієнтів, які зазнали серйозних ортопедичних операцій, порівняно з різними контрольними групами [8]. Після лікування середній рівень передопераційного гемоглобіну в когорті ЕП становив 14,3 ± 0,3 г/дл проти 12,4 ± 0,4 г/дл у контрольній групі [8]. ЕП також був рекомендований у кількох дослідженнях, включно з РКД, щоб знизити післяопераційну частоту алогенної трансфузії [9].

Ці дослідження демонструють значне зниження алогенної трансфузії з ЕП проти звичайного лікування [10–12]. Крім того, в метааналізі, що охоплює 26 досліджень і 3 560 учасників, Alsaleh зі співавторами показали, що передопераційне використання еритропоетичних стимуляторів зменшувало алогенне переливання крові в пацієнтів, які зазнали операції на кульшовому та колінному суглобі

(відносний ризик = 0,48, довірчий інтервал 95 % — від 0,38 до 0,60, p < 0,001), і не спричиняло підвищеного ризику розвитку тромбоемболії [13]. Однак найбільшим фактором, що перешкоджає використанню ЕП, є його вартість [14]. Bedair зі співавторами проаналізували витрати на передопераційне використання ЕП у пацієнтів із ТЕС, щоб уникнути переливання крові [14]. Вони встановили, що стратегія ЄП була дорожча від стратегії, за якої ЕП не використовують (2 632 доларів США проти 2 284 доларів США), і її вартість мала бути менша ніж 225 дол. США за дозу. Так само у РКД So-Osman зі співавторами повідомили, що ціна за запобігання переливанню крові в разі ТЕС із ЕП до операції становила 7 300 євро або приблизно 9 000 доларів США; водночас автори дійшли висновку, що це робить ЕП надмірно дорогим [9].

Комбінацію добавок заліза, ЕП і транексамової кислоти (ТК) також вивчали. Zhang зі співавторами досліджували безпечність та ефективність оптимізованого контролю крові в пацієнтів, що зазнали планового ендопротезування кульшового й колінного суглобів, унаслідок ретроспективного порівняння застосування ТК із додаванням заліза й без нього та добавкою заліза й людським рекомбінантним ЕП [15]. Це дослідження продемонструвало, що використання ТК, заліза та ЕП знижувало загальну крововтрату, потреба в переливанні крові й гемоглобін, не збільшуючи частоти венозної тромбоемболії або смертності [15].

Іншим методом збільшення передопераційного гемоглобіну є передопераційне переливання крові. У систематичному огляді 2010 року оцінювали 4 когортні дослідження: у кожному з них брало участь 100 або більше пацієнтів, у яких порівнювали передопераційне аутологічне переливання крові зі звичайним лікуванням [8]. Результати показали, що передопераційні переливання знизили потребу в післяопераційних переливаннях. Однак не було жодної конкретної згадки про поліпшення передопераційної концентрації гемоглобіну, а також про дослідження інших клінічних результатів або побічних ефектів, які можуть бути пов'язані з переливанням крові [8].

Отже, є обмежені дані, які свідчать, що звичайне введення заліза й передопераційні переливання збільшують передопераційний гемоглобін, і помірні докази, що ЕП підвищує передопераційний гемоглобін. Пероральне введення заліза корисне, якщо є дефіцит заліза, але в разі регулярного використання воно не особливо ефективне й має високу частоту побічних ефектів, особливо з боку ШКТ. ЕП, як зазвичай демонстрували дослідники, ефективніше збільшує передопераційний гемоглобін, але має високу вартість.

Автори: *Riaz Khan, Vasili Karas, Jonathan Coward*

ЗАПИТАННЯ 15: Чи впливає спроба збільшити передопераційну концентрацію гемоглобіну на частоту післяопераційних ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Хоч немає доказів щодо зниження ІОХВ/ППІ унаслідок оптимізації передопераційного гемоглобіну, ми рекомендуємо докласти всіх зусиль, щоб усунути й оптимізувати анемію в передопераційному періоді.

Рівень доказовості: консенсус

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

З огляду на недостатні дані, які свідчать, що передопераційна анемія пов'язана зі зростанням ІОХВ/ППІ, і механізми, які збільшують передопераційний гемоглобін, наступним логічним кроком є визначення того, чи знижує модифікація цієї передопераційної змінної ризик розвитку ІОХВ/ППІ. Утім, у жодному дослідженні не вивчено, чи знижує збільшення доопераційного гемоглобіну ризик післяопераційних ІОХВ/ППІ. Дослідження показали, що лікування доопераційного гемоглобіну зменшує післяопераційні переливання [1], також пов'язані з ППІ [2–4], але безпосередній зв'язок між підвищенням передопераційного гемоглобіну та зниженням ризику розвитку ІОХВ/ППІ не встановлений. Ця інформація важлива, адже вона допоможе збалансувати потенційні переваги передопераційного лікування залізом із відомими ризиками й витратами. Поки немає даних, які дають змогу припустити, що введення еритропоетину і/або препаратів заліза безпечно знижує ризик розвитку ІОХВ/ППІ, ми не можемо рекомендувати їхнє рутинне використання в разі ТЕС тільки з цієї мети.

1.3. Зниження ризику з боку пацієнта, місцеві чинники

Автори: *Ran Schwarzkopf, Jonathan Danoff, Arash Aalirezaie, David Choon, Peter Gold, Afshin Anoushiravani*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи збільшує попередня хірургічна процедура (з конструкціями або без них) на тому самому суглобі, на якому виконують ендопротезування, ризик розвитку ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Відкриті хірургічні процедури з конструкціями або без них збільшують ризик розвитку ІОХВ/ППІ у тому самому суглобі, на якому виконують ендопротезування. Ми припускаємо, що потрібно відтермінувати планове ендопротезування на ураженому суглобі, який зазнав нещодавньої (протягом 6 місяців) серйозної хірургічної процедури.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Було виявлено, що порушення суглобової капсули як наслідок попередньої операції пов'язане з підвищеним ризиком розвитку перипротезної інфекції суглоба (ППІ) та інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ). Berbari зі співавторами [1] у проспективному дослідженні «випадок-контроль» вивчали пацієнтів, які зазнали тотального ендопротезування кульшового (ТЕКшС) або колінного суглоба (ТЕКС) після попереднього капсульного порушення, і виявили набагато вищий ризик розвитку ППІ (відношення ризиків (HR) = 1,74, 95 % довірчий інтервал (CI) — від 1,23 до 2,47, p = 0,002) та ІОХВ (HR = 1,66, 95 % CI — від 1,16 до 2,39, p = 0,006). Ступінь початкового індексу травми або процедури впливає на ризик

зараження. Одне дослідження показало, що в пацієнтів із попереднім переломом був вищий ризик розвитку ІОХВ/ППІ (відносний ризик (RR) = 5, p = 0,04), ніж у разі попереднього ушкодження м'яких тканин після перетворення на ТЕКС. Крім того, у пацієнтів із попередньою відкритою фіксацією (31 %) був набагато вищий рівень інфекції, ніж у пацієнтів з артроскопією (3,3 %) [2].

Артроскопія була описана як цінний інструмент для лікування механічних симптомів, пов'язаних із раннім артритом. Однак немає переконливих доказів, що ризик розвитку ППІ вищий у пацієнтів із попередньою артроскопією кульшового й колінного суглобів. У деяких національних ретроспективних дослідженнях та зіставних дослідженнях «випадок-контроль» оцінювали результати тотального ендопротезування суглобів (ТЕС) після артроскопії колінного суглоба. Щодо ризику інфікування після артроскопії, то в жодному з цих досліджень не зауважили підвищеного ризику розвитку ППІ у цих пацієнтів [3–7].

Останні дослідження, однак, не розглядали часового інтервалу між артроскопією та індексом едопротезування. Схоже, що часовий інтервал між артроскопією й ТЕКС може бути важливою проблемою, як показали Werner зі співавторами в когортному дослідженні 681 пацієнта з національної бази даних. Вони зазначили, що ризик зараження був вищий із відношенням шансів (ВШ), що дорівнює 2, якщо ТЕКС був виконаний упродовж 6 місяців після артроскопії [4]. Утім, Viste зі співавторами [5] не виявили вищого ризику інфікування або інших ускладнень, якщо артроскопію колінного суглоба виконали протягом одного року, а у своєму дослідженні Piedade зі співавторами [6, 8] знову-таки не виявили кореляції між артроскопією та інтервалом ТЕКС з ускладненням і невдачею.

Щодо артроскопії кульшового суглоба література більш обмежена. Haughom зі співавторами [9] обстежили 84 пацієнтів у дослідженні «випадок-контроль» і виявили одну перипротезну ТЕКшС-інфекцію в кожного з них із попередньою артроскопією суглоба чи без неї в середньому через 3,3 року спостереження. Це можна узгодити з іншими аналогічними дослідженнями, які оцінюють результати ТЕКшС після артроскопії кульшового суглоба [10–14]. Немає жодних даних щодо безпечного тимчасового інтервалу між артроскопією кульшового суглоба й ТЕКшС, щоб зменшити частоту можливих ППІ.

Іншою важливою хірургічною процедурою, яку часто виконують на коліні, є реконструкція передньої хрестоподібної зв'язки (ПХЗ). У деяких із цих пацієнтів, зрештою, розвивається артрит, і вони можуть зазнати ТЕКС. Питання полягає в тому, чи може ТЕКС у цій популяції пацієнтів бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ППІ. Результати ТЕКС після реконструкції зв'язки дослідили кілька авторів [2, 15–18]. У ретроспективному огляді 64 566 первинних ТЕКС із Новозеландського об'єднаного реєстру дослідники дійшли висновку, що до великих хірургічних втручань ризик ревізії ППІ збільшився у 2–3 рази як за 6 місяців (p = 0,046), так і через один рік (p = 0,01). Попередня реконструкція зв'язки (ВШ = 2,04, 95 % СІ — від 0,75 до 5,53) або остеотомія (ВШ = 2,72, 95 % ДІ — від 1,33 до 5,56) була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ [2]. Ноxіе зі співавторами [15] ретроспективно розглянули ТЕКС після реконструкції ПХЗ і не виявили випадків ППІ у їхніх невеликих серіях. Натомість Watters зі співавторами [17] виявили, що в пацієнтів із попередньою реконструкцією ПХЗ (крім пацієнтів із переломами або остеотомією в анамнезі) була набагато вища частота ППІ, ніж у пацієнтів без попередньої реконструкції ПХЗ (3,3 % у групі ПХЗ, 0 %

контроль, p = 0,04). Час операції для пацієнтів із попередньою реконструкцією ПХЗ був набагато довший (p < 0,001). Pancio зі співавторами [18] підкреслили набагато вищий ризик інфікування в 7 % після багатоелементної реконструкції (> 2 зв'язки), ніж ризик < 1% у тих, у кого немає попередньої реконструкції зв'язки (ВШ = 9, 95 % CI — від 1 до 78, p = 0,047). Підвищений ризик інфікування після артроскопії, під час якої реконструюють зв'язку, можна пояснити стороннім матеріалом, тривалішим часом операції, поганою цілісністю м'яких тканин, підвищеним ризиком розвитку артрофіброзу й потребою збільшити хірургічну дисекцію внаслідок попередньої операції.

ТЕКшС — це спосіб лікування пацієнтів із симптоматичним остеоартрозом після операції на вертлюжній западині. Результати ТЕКшС після операції кульшово-вертлюжної остеопластики, включно з частотою ППІ/ІОХВ, не були добре вивчені. Однак дослідження в Інституті Ротмана, що наразі триває, не виявило підвищеного ризику ускладнень, зокрема інфекції, у понад 50 пацієнтів із попередньою кульшово-вертлюжною остеопластикою, які зазнали ТЕКшС (очікуємо на публікацію).

Розвиток дисплазії кульшового суглоба й деформацію кульшового суглоба дедалі частіше розв'язують за допомогою періацетабулярної/ротаційної остеотомії в молодшій популяції. Ці пацієнти можуть, зрештою, потребувати ТЕКшС через прогресування артриту. У кількох дослідженнях оцінювали результати й технічні проблеми ТЕКшС після періацетабулярної остеотомії/ротаційної ацетабулярної остеотомії, але тільки в кількох із них розглянуто потенційне збільшення ризику ППІ/ІОХВ у цій популяції. Два зіставні когортні огляди пацієнтів із попередньою остеотомією вертлюжної западини, які зазнали ТЕКшС, не виявили підвищеного ризику розвитку ППІ порівняно з контрольною групою [19–20]. Отже, з огляду на наявні дані, видається, що перетворення ТЕКшС після попередньої артроскопії, кульшово-вертлюжної остеопластики або остеотомії таза, мабуть, істотно не збільшує ризику розвитку ППІ. В одному ретроспективному огляді невдалих процедур із порятунку кульшового суглоба в разі остеонекрозу не виявили істотних відмінностей у частоті ППІ, але виявили збільшення частоти ІОХВ (8,1 %, p = 0,005), особливо якщо попередня процедура була відкрита (10 %, p = 0,003), порівняно з пацієнтами без попередньої операції (0 %) [21].

Трансплантація свіжого остеохондрального алотрансплантата (ОХА) — це ефективне лікування остеохондральних дефектів колінного суглоба. Проте багато пацієнтів врешті-решт потребують лікування за допомогою ТЕКС. Вплив попередньої трансплантації ОХА на результати ТЕКС недостатньо чітко визначені. Steinhoff та Bugbee [22] ретроспективно оцінили 39 пацієнтів із ТЕКС, які зазнали попередньої трансплантації ОХА, і виявили, що недостатність ТЕКС була набагато вища в цій популяції пацієнтів і сягала 31,4 %. З усіх 35 пацієнтів із періодом спостереження не менш ніж 1 рік 11 пацієнтам була потрібна повторна операція через 10 років, зокрема й двом пацієнтам унаслідок інфекції (5,7 %). Ці результати можна узгодити з високою частотою відмов (17,1 %), про яку повідомили Morag зі співавторами [23] у їхній серії випадків 35 ТЕКС після трансплантації ОХА, хоча жодних змін не було через ІОХВ/ППІ. Схоже, що пацієнти із множинними попередніми операціями на коліні, вірогідно, відчуватимуть погані результати після ТЕКС, включно з невдачею внаслідок інфікування.

Було показано, що конструкція, залишена після попередньої відкритої внутрішньої редукційної фіксації (ВВРФ), збільшує ризик розвитку ППІ та ІОХВ. Suzuki зі співавторами [24] виявили вищу частоту розвитку ППІ у пацієнтів, які перейшли на ТЕКС зі збереженими конструкціями (25 %; ВШ = 26,0, 95 % СІ — від 4,5 до 151, p <0,05) і попереднім ВВРФ (21 %; ВШ = 7,9, 95 % ДІ — від 1,1 до 57,1, p <0,05). Автори припустили, що скомпрометована перицизійна васкулярізація може сприяти ризику інфікування, і запропонували використовувати антибіотик-цемент або довгострокові антибіотики в цій групі пацієнтів. Проте в іншому спільному когортному дослідженні, яке виконали Manrique зі співавторами [25], не досягнуто статистичної значущості в аналогічній популяції пацієнтів, що зазнали конверсії в ТЕКС. Утім, частота ІОХВ була вища в пацієнтів із попередніми конструкціями in situ (10,9 %), ніж у пацієнтів без попередніх конструкцій (4,5 %) (HR = 2,59, 95 % CI — від 0,78 до 8, 57, p = 0,12) [8].

Klatte зі співавторами [26] ретроспективно розглянули 124 пацієнтів, які зазнали ТЕКС, з попередньою операцією на колінному суглобі й раніше встановленими конструкціями. Дослідники використовували одностадійну техніку й повідомили про одну підгостру інфекцію за 7 місяців після операції. Аналогічні результати були зареєстровані в аналогічній популяції пацієнтів із ТЕКшС (109 пацієнтів, 1 інфекція) [27]. Archibeck зі співавторами [28] виконали ретроспективне дослідження 102 випадків ТЕКшС після невдалої внутрішньої фіксації внаслідок попереднього перелому стегна, 12 (11,8 %) із яких мали ранні хірургічні ускладнення, пов'язані з процедурою, хоча тільки 50 пацієнтів були доступні за 2 роки. Науковці повідомляли, що результат ТЕКшС у пацієнтів із попереднім переломом вертлюжної западини нижчий, ніж у пацієнтів із первинним ТЕКшС [29–35]. Щодо ППІ/ІОХВ, то дані в цих пацієнтів суперечливі. Проте в кількох дослідженнях «випадок-контроль» повідомляли про вищі показники ППІ після ТЕКшС у пацієнтів із попереднім остеосинтезом вертлюжної западини [34, 36–37].

Остеотомія — це ще одна методика збереження суглобів, яку можна застосовувати в молодих пацієнтів, не схильних до неоперативного лікування. Nelson зі співавторами [38] розглянули 9 пацієнтів (11 колін), які зазнали варусної остеотомії дистального відділу стегнової кістки до ТЕКС. Хоч вони не повідомляли ні про інфекції, ні про ускладнення в рані, функційні й рентгенологічні результати істотно різнилися, що демонструвало підвищену складність і гірші результати, які можна очікувати в разі використання ТЕКС у цій групі. Bergenudd зі співавторами й Farfalli зі співавторами [39–40] продемонстрували підвищений ризик післяопераційних ускладнень у кандидатів на ТЕКС після попередньої остеотомії проксимального відділу великогомілкової кістки.

Видалення конструкцій перед перетворенням ТЕС може допомогти запобігти ППІ/ІОХВ. Коли видалення конструкцій після ВВРФ для закритих внутрішньосуглобових переломів плато великогомілкової кістки виконували щонайменше за 4 місяці до перетворення в ТЕКС, випадків глибокої інфекції не було, і тільки в одного пацієнта з діабетом розвинулася інфекція на місці післяопераційної рани й ранове розширення [41]. У ретроспективному багатоцентровому огляді були оцінені результати ТЕКС після клиноподібної остеотомії із клиноподібним відкриттям і латеральним закривним клином, у якій 98,5% пацієнтів видалили конструкції. Дослідники встановили, що захворюваність на інфекцію становить 3,6 %, а кількість розрізів, потрібних для цієї операції, не впливає на ризик зараження.

Доступна література, яка оцінює результати після ТЕС у пацієнтів з попередніми переломами і/або встановленими конструкціями, суперечлива. Однак з огляду на деякі повідомлення в літературі, можна зробити висновок, що значне хірургічне втручання в суглобі в анамнезі та/або збережені конструкції збільшують складність дальшого ТЕС і ставить під загрозу його результат, включно з можливими частішими випадками розвитку ІОХВ/ППІ.

Автори: *James Cashman, Dace Vigante, Eoin Sheehan*

ЗАПИТАННЯ 2: Які стратегії потрібно застосовувати щодо пацієнтів із попереднім септичним артритом, щоб мінімізувати ризик розвитку ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: До планового ендопротезування потрібно усунути інфекцію в суглобі з попереднім септичним артритом, використовуючи відповідні діагностичні тести. За наявності активної інфекції рекомендують двоетапне ендопротезування суглобів.

Одноетапне ендопротезування суглоба можна розглядати, якщо всі діагностичні тести в нормі й немає активного залучення м'яких тканин (як-от синусовий тракт або абсцес).

Одноетапне ендопротезування — це виважена стратегія лікування пацієнтів із септичним артритом, спричиненим *Mycobacterium tuberculosis*, якщо почали застосовувати протитуберкульозні препарати й немає синусового тракту або великого ураження м'яких тканин.

Варто додавати в цемент під час ендопротезування антибіотики (не більше ніж 5 мас%), спрямовані на попередній мікроорганізм, якщо він відомий.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 88 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Системна або активна інфекція є абсолютним протипоказанням до ендопротезування, коли заражений суглоб є джерелом сепсису [1]. Важливо визначити, чи є в пацієнта активна або нерухома інфекція в суглобі [2]. Деякі маркери запальної сироватки, наприклад лейкоцити, швидкість осідання еритроцитів і С-реактивний білок, зазвичай вимірюють, оцінюючи пацієнтів із септичним артритом [3]. Крім того, суглоби мають бути розглянуті для аспірації, коли в пацієнтів є підвищені сироваткові маркери запалення. Висока кількість білих клітин специфічна для діагностики септичного артриту, але чутливість низька, особливо якщо використане порогове значення 50,0 × 103/мкл як найпоширеніше значення [4]. Біопсія кістки може мати діагностичне значення у світлі доказів на користь нерухомого внутрішньоклітинного золотавого стафілокока [5].

Ендопротезування суглобів у разі септичного артриту тривалий час вважали процедурою високого ризику [6]. Раніше наявний остеомієліт пропонують визнати важливішим за септичний артрит [7]. Якісні рандомізовані дослідження не оцінювали ефективності різних лікувальних стратегій. Велика частина опублікованої

літератури являє собою серії випадків без контролю. Лікувальні стратегії ґрунтуються головно на думці й досвіді з інфікованими ендопротезами, однак досвід більшості звітних груп аналогічний.

Ендопротезування кульшового суглоба було успішно виконане в разі гострого септичного артриту [8]. В одній серії випадків із 18 пацієнтів 11 зазнали двоетапного ендопротезування, а 7 — одноетапного ендопротезування кульшового суглоба; рецидиву інфекції в середньому через 70 місяців спостереження не було [2]. У серії із 53 ендопротезувань кульшового й колінного суглобів Bauer зі співавторами порівняли гострий септичний артрит, який лікували за допомогою двоетапного ендопротезування суглоба, і пасивний «загоюваний» септичний артрит, який лікували за допомогою одноетапного ендопротезування суглоба. Вони повідомили про частоту лікування у 87 %, якщо виконували двоетапне ендопротезування суглоба в разі активного септичного артриту, і про 95 % виживаності після одноетапного хірургічного втручання в разі вилікуваного септичного артриту. Науковці не виявили будь-яких додаткових факторів ризику рецидиву інфекції [9]. Проте ще в одній серії випадків із 2008 року повідомляли про частоту реінфікування 14% із загальною частотою ускладнень 36% [10].

Huang зі співавторами описали серію з 14 пацієнтів із септичним артритом кульшового суглоба, які отримували двоетапну ревізію. Середній інтервал між етапами становив 12 тижнів. Процедуру другого етапу виконували за допомогою безцементних імплантатів, і в середньому за 42 місяці рецидивів не було [8]. Romano зі співавторами використовували попередньо сформовану прокладку у двоетапній стратегії із середнім інтервалом 22 тижні перед імплантуванням безцементних імплантатів. Дослідники зазначають про 95% тих, хто вижив з однією невдачею через інфекцію за середнього періоду спостереження у 56 місяців [11]. Корейська група повідомила про серію з 9 пацієнтів із середнім терміном спостереження 42 місяці. Один пацієнт потребував повторення першого етапу, а інший пацієнт розвинув інфекцію після другого етапу [12].

Lee зі співавторами повідомили про серію із 20 послідовних ендопротезувань колінного суглоба, виконаних у пацієнтів, які мали в анамнезі септичний артрит. Науковці ідентифікували одну післяопераційну інфекцію через 3,5 року й рекомендували одноетапну ревізію, ретельно дослідивши інфекцію [13]. Nazarian зі співавторами, дослідивши 14 пацієнтів, пропонували двоетапну стратегію розвитку септичного артриту колінного суглоба, що призвело до повної ліквідації інфекції із середнім терміном спостереження в 4,5 року. Інтервал між етапами становив 3 місяці [14].

Використовувати спейсер рекомендували як тимчасовий захід через його здатність елюїрувати антибіотики й поліпшувати функції між стадіями [15–16]. Fleck зі співавторами [17] повідомили про 14 пацієнтів, які зазнали двоетапного ендопротезування кульшового суглоба, хоча четверо пацієнтів не пройшли другого етапу, а двоє повідомили про чудову функцію їхнього спейсера.

Одноетапне ендопротезування кульшового суглоба сприяло нерухомій або вилікуваній інфекції. Одна серія із 19 випадків ТЕКС повідомила про чудову функцію без рецидиву інфекції, якщо використано цю техніку. Автори рекомендували здійснити ретельне обстеження на наявність інфекції, щоб не було ознак активної інфекції [18].

Двоетапне ендопротезування суглобів захищене деякими серіями випадків, хоч це не рандомізовані контрольовані дослідження [19]. У разі туберкульозної інфекції одноетапне ендопротезування здається безпечним варіантом [18], однак автори рекомендують пролонговані протитуберкульозні препарати. Серія хірургічних процедур із протезами за типом Charnley 2001 року із найтривалішим періодом спостереження у 28 років показала, що відбулося 5 рецидивів на 60 пацієнтів, причому відмова вертлюжного компонента стала найчастішою причиною ревізії [20]. Є ризик розвитку післяопераційної інфекції в пацієнтів з невилікуваними захворюванням або в пацієнтів, які отримують кортикостероїди [21]. Там, де є синусові тракти або переважають великі руйнування кісток із множинними абсцесами, можна рекомендувати двоетапну стратегію [22–23].

Автори: *Ran Schwarzkopf, Matthew Dietz, Afshin Anoushiravani*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи є наявність фрагментів снаряда/кулі в порожнині суглобі сприятливим чинником для вищого ризику розвитку ІОХВ/ППІ? Якщо так, то що потрібно зробити, щоб знизити ризик розвитку ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Наявність фрагментів снаряда/кулі в суглобі, якщо суглоб НЕ був раніше інфікований, не збільшує ризику розвитку ІОХВ/ППІ у пацієнтів, що зазнають планового ендопротезування того самого суглоба.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 71 %, не погодилися — 18 %, утрималися — 11 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Література, що стосується цієї травми, дає кілька рекомендацій щодо належного оцінювання стану пацієнта й дальшого ризику розвитку інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ), якщо зрештою вказане тотальне ендопротезування суглоба (ТЕС). Зазвичай особи з фрагментами снаряда/кулі й можливим внутрішньосуглобовим ураженням будуть проходити оцінку травматичної артротомії, що може включати в себе аспірацію суглоба або проблему з навантаженням сольовим барвником [1, 2]. Наявність утримуваних балістичних фрагментів у внутрішньосуглобовому просторі може спричинити механічні й деструктивні зміни через зношування третього тіла або початкове ушкодження суглобової поверхні внаслідок травми. Свинцеві компоненти фрагментів кулі розчинні в синовіальній рідині [3], що може призвести до проліферативного синовіту й деструктивного артриту, які в багатьох випадках спричиняють свинцеву артропатію й отруєння свинцем [2–9]. Концепція «автостерилізації» куль, що утворюють антисептичну рану, була спростована [10, 11]. Tornetta зі співавторами [12] показали, що 5 із 7 пацієнтів із низькошвидкісними внутрішньосуглобовими вогнепальними пораненнями без радіографічного ушкодження містили внутрішньосуглобові осколки (шкіра, одяг, фрагменти кулі). Тому є проблема вторинного інфікування, що призводить до септичного артриту через збережені фрагменти й чужорідне тіло [12]; однак є обмежена кількість приступних

досліджень, що описують ризик розвитку ІОХВ/ППІ після снаряда/кулі, який ушкодив суглоб нижньої кінцівки, призначений для ТЕС.

Внутрішньосуглобові вогнепальні поранення рідкісні, однак рекомендують ці травми обробляти за допомогою іригації й дебридменту, щоб запобігти дальшому ушкодженню суглоба [1, 2, 14]. Супутні переломи мають зазнавати відкритого відновлення та внутрішньої фіксації, коли лікарі намагаються зберегти суглоб [1, 2]. У невеликій групі ТЕС може бути показаний через посттравматичний артрит, хронічний біль і незрощення. У невеликій ретроспективної серії Nazirі зі співавторами [15] чотирьом пацієнтам з вогнепальними пораненнями стегна згодом виконали планове тотальне ендопротезування кульшового суглоба після травми. Усі пацієнти досягли відмінних клінічних і рентгенографічних результатів за відсутності випадків інфекції із середнім періодом спостереження 26 місяців (діапазон — 12–24). В окремому дослідженні, що його здійснили Herry зі співавторами [16], оцінювали клінічні наслідки після тотального ендопротезування колінного суглоба у двох пацієнтів із важкими балістичними ушкодженнями, які потребують послідовних складних операцій (наприклад, лікування дефектів кістки, шарнірних протезів і м'язового клаптя). Через значні ушкодження кісток і м'яких тканин обидва пацієнти потребували ревізії тотального ендопротезування колінного суглоба, вторинної щодо ППІ. Haspl зі співавторами [17] повідомляли про 10 випадків ендопротезування, виконаних у середньому за 24 місяці (діапазон — 9–42) після вогнепальних або вибухових поранень зі збереженими осколками ракети в кульшовому, колінному та плечовому суглобі. Два пацієнти з ендопротезуванням колінного суглоба були ідентифіковані як такі, що мали ППІ, спричинену *Staphylococcus aureus*, через 22 і 23 місяці після процедури ендопротезування. Після невдалого лікування інфекції обидва пацієнти перейшли до успішного артродезу.

Є мало літератури, яка описує результати ушкодження снарядом/кулею й ризик ІОХВ/ППІ після ТЕС. Крім того, через характер досліджень (наприклад, серії випадків), невелику кількість і різнорідні групи пацієнтів складно самостійно оцінити вплив снарядів/куль на результати ТЕС. Клінічна картина деструктивного артриту через зношування третього тіла, проліферативний синовіт або первісну травму може виявляти себе аналогічно до індолентної інфекції/септичного артриту. Тому оцінювання наявності інфекції можна виправдати до операції. Крім того, можна зробити висновок, що ступінь ушкодження м'яких тканин, згідно з даними класифікації Gustilo, показником тяжкості викривленої кінцівки та індексом порятунку кінцівок, може допомогти виявити кандидатів на ТЕС із найбільшим ризиком розвитку ІОХВ/ППІ.

1.4. Зниження ризику з боку пацієнта, загальні чинники

Автори: *Edward Schwarz, James W. M. Kigera, Claus Moser*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи можна використовувати імунотерапію й імунопрофілактику, щоб запобігти утворенню біоплівок та інфекцій, пов'язаних з імплантатами?

Рекомендація: Так. Хоч Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) не схвалило вакцини або пасивної імунізації для ортопедичних показань, наразі у клінічній фазі II перевіряють ефективність антигенної вакцини з чотирма антигенами (SA4Ag) для пацієнтів зі спондилодезом на здорових добровольцях. Це також підтверджують дані літератури щодо кохлеарних імплантатів у дітей, що свідчить про зниження захворюваності на пневмококовий менінгіт. Однак немає досліджень високого рівня, які підтверджують цю тенденцію доказами, тому потрібні додаткові дослідження.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 62 %, не погодилися — 18 %, утрималися — 20 % (абсолютна більшість, невеликий консенсус).

Обґрунтування

Добре відомо, що імплантати стороннього тіла є вогнищем інфікування біоплівкотвірними бактеріями [1–3]. Отже, підвищення імунітету хазяїна проти найпоширеніших патогенних мікроорганізмів, пов'язаних із конкретною процедурою імплантації, є раціональним підходом, покликаним знизити післяопераційні інфекції [4–5]. Крім того, імунотерапію й імунопрофілактику використовували в різних хірургічних дисциплінах, щоб запобігти інфекціям у місці післяопераційної рани з різною частотою успіху [6, 7]. Це також оцінювали в ортопедії, передусім використовуючи вакцини й пасивну імунізацію проти золотавого стафілокока як найпоширенішої бактерії, пов'язаної з цими інфекціями [8]. Різні антигени *S. aureus* були включені в вакцини з різним рівнем успіху [9, 10]. Кілька дослідників також досліджували антигенні вакцини проти *Staphylococcus epidermidis* [11, 12].

Щоб виявити клінічні й фундаментальні наукові дані, які підтверджують це втручання, ми виконали систематичний огляд рецензованої літератури, виявленої внаслідок пошуку в базі «PubMed», здійсненого 8 лютого 2018 року, використовуючи ключові слова «імунопрофілактика, або імунотерапія, або вакцина, або вакцинація + імплантат + інфекція або біоплівки». Цей пошук виявив 136 покликань з 1974 до 2018 року. Після вилучення 56 покликань, що не містили інформації, яка безпосередньо стосується питання, інші 80 були розділені на три категорії: (1) первинні клінічні дослідження (n = 5; 4 позитивні, 1 негативний), (2) первинні доклінічні дослідження (n = 47; усі позитивні) і (3) відгуки (n = 27; 25 позитивних, 2 негативні).

У конкретному випадку кохлеарних імплантатів для дітей пропонують вакцинацію семивалентною пневмококовою кон'югатною вакциною (Prevnar),

23-валентною пневмококовою полісахаридною вакциною (Pneumovax) або обома вакцинами. Згідно з графіками Консультативного комітету з практики імунізації для осіб із високим ризиком, імунопрофілактика, як зазначено, знижує частоту пневмококового менінгіту, головно від інфекцій *Streptococcus pneumoniae*, пов'язаних з імплантатом. Як узагальнено в систематичному огляді Wei зі співавторами [13], наукові дані підтверджують рекомендацію Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів щодо вакцинації проти пневмокока для профілактики менінгіту в реципієнтів кохлеарного імплантату. Хоч рандомізованих контрольних випробувань не виконували, щоб офіційно встановити ефективність імунопрофілактики, частота пневмококового менінгіту в дітей, які отримують кохлеарні імплантати, була нижча, ніж в епоху передвакцинації. Важливо, що цей висновок підтверджують і переконливі доклінічні дані, які демонструють, що 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина захищає щурів від інфекцій, пов'язаних з імплантатом, після зараження *S. pneumoniae* гематогенним шляхом і через середнє вухо [14].

Огляд доклінічної літератури виявив 14 первинних наукових статей, які продемонстрували ефективність імунотерапії й імунопрофілактики, щоб запобігти утворенню біоплівок та інфекцій, пов'язаних з імплантатуми. Вивченими патогенами були *S. aureus* [9, 15–21], *S. epidermidis* [11, 12], *Enterococcus faecalis* [21, 22], *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [23] і *Streptococcus pneumoniae* [14]. Однак застосування цього дослідження щодо людей залишається складним завданням, про що свідчать результати кількох вакцин проти *S. aureus* і пасивної імунізації, досліджених у клінічних випробуваннях [6, 24]. Визначено, що тефібазумаб безпечний у дослідженнях II фази проти бактеріємії *S. aureus* [25], але його ефективність не доведена. Веронат, внутрішньовенний імуноглобулін, не зміг запобігти стафілококовому сепсису в дітей раннього віку [26]. Вакцина проти *S. aureus* IsdB не змогла запобігти сепсису в пацієнтів із кардіоторакальним захворюванням і була пов'язана з підвищеною смертністю [27]. Вакцина проти капсульних полісахаридів типу 5 і 8 не продемонструвала будь-якої ефективності у профілактиці інфекції в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі [28]. З другого боку, вакцина проти чотирьох антигенів *S. aureus*, як показали дослідники, безпечна й імуногенна для людей у дослідженнях I фази [29]. Зовсім нещодавно ще одна вакцина проти чотирьох антигенів також продемонструвала безпечність та ефективність упродовж одного року після імунізації у здорових добровольців [30]. Ця вакцину на сьогодні випробовують на ефективність у пацієнтів зі зрощенням хребта, очікуючи, що дослідження буде завершене наприкінці 2018 року.

Зважаючи на визнану ефективність пневмококових вакцин, схвалених Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів, щоб знизити частоту менінгіту в дітей, які отримують кохлеарні імплантати, експериментальні дані, що демонструють правдоподібні механізми й доказ in vivo концепції з різними патогенами та моделями на тварин, і поточні клінічні випробування, ґрунтовані на багатонадійних даних щодо ефективності, ми дійшли висновку, що імунотерапію й імунопрофілактику можуть використовувати, щоб запобігти утворенню біоплівки й інфекцій, пов'язаних з імплантатуми, у деяких ситуаціях.

Автор: *Noam Shohat*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи знижує рутинний скринінг на діабет і глікемічний контроль ризик розвитку ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Звичайний скринінг на діабет і глікемічний контроль може знизити частоту виникнення інфекції на місці хірургічного втручання (ІОХВ) та/або перипротезної інфекції суглоба (ППІ) після тотального ендопротезування суглоба (ТЕС).

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Захворюваність діабету зростає, і, згідно із прогнозами, у найближчі 20 років кількість діабетиків у США сягне 44 мільйонів, що приблизно вдвічі перевищує сучасну поширеність [1, 2]. Пацієнти з діабетом, особливо ті, у кого недостатній глікемічний контроль, мають підвищений ризик як пов'язаних із суглобами, так і системних несприятливих наслідків після ТЕС [3–6], з-поміж яких перипротезна інфекція суглобів (ППІ) була найбільш вивчена. Кілька професійних організацій опублікували рекомендації щодо скринінгу на діабет [7–10]. Хоч між ними є невеликі відмінності, усі вони згодні з тим, що пацієнти з підвищеним ризиком розвитку діабету мають проходити скринінг. Було встановлено, що у великої частини пацієнтів, які зазнали ТЕС, не діагностований діабет, тому розумно надати скринінгові рекомендації для цієї групи пацієнтів [11].

Діабет — це встановлений чинник ризику розвитку важкого остеоартрозу [12], і він має вищу поширеність у пацієнтів, які зазнали тотального ендопротезування суглоба (ТЕС) [13, 14]. У недавньому дослідженні поширеність діабету в пацієнтів із ТЕС становила 20,7 %, що майже вдвічі перевищує показник серед населення загалом [15, 16]. Цікаво, що в 40,9 % (8,4 % від загальної когорти) діабет не був діагностований. Крім того, 38,4 % від загальної когорти були прediабетичними пацієнтами, унаслідок чого в 59,1 % пацієнтів була дисглікемія. Це може пояснити, чому численні дослідження показують, що періопераційна гіперглікемія, підвищений рівень глюкозильованого гемоглобіну (HbA1c) і висока варіабельність рівня глюкози пов'язані з ППІ навіть без діагнозу «діабет», адже ці пацієнти просто не знають про свій дисглікемічний статус [17–19].

Той факт, що особи перед ТЕС проходять попереднє тестування, забезпечує ідеальні скринінгові умови як для пацієнта, так і для лікаря. Скринінг пацієнтів із цукровим діабетом на наявність цієї недуги уможливлює раннє його виявлення та швидке лікування, що може знизити тягар діабету, а також його хірургічні й нехірургичні ускладнення. Крім того, пацієнтів із неадекватним глікемічним контролем і недіагностованим діабетом можуть лікувати й відповідно оптимізувати в передопераційному періоді, поліпшуючи їхні результати. Крім того, зміни способу життя та фармакологічні втручання можуть уповільнювати прогресування й затримувати розвиток у недіагностованих діабетиків і прediабетиків [7, 20, 21].

Хоча немає досліджень, які показали б, що чіткий контроль глікемії може знизити частоту виникнення ППІ після ТЕС, добре відомо, що неадекватно контрольований діабет пов'язаний із вищими показниками ППІ. З огляду на

потенційний зв'язок між чітким глікемічним контролем у періопераційному періоді та зниженням частоти ППІ і через надзвичайно високий рівень поширеності невідомих діабетиків і прediабетиків у пацієнтів, які зазнали ТЕС, ми екстраполюємо, що скринінг усіх пацієнтів перед операцією може допомогти знизити захворюваність на ІОХВ та ППІ.

Автори: *Noam Shohat, Kevin Mulhall*

ЗАПИТАННЯ 3: Який найточніший маркер для оцінювання глікемічного контролю найкраще прогнозує ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Хоч є докази, що показують зв'язок між підвищеним рівнем HbA1c і рівнем глюкози у крові натще й підвищеним ризиком розвитку ІОХВ/ППІ, цей зв'язок не потужний. Останні дані свідчать про те, що фруктозамін у передопераційному періоді й варіабельність глюкози в найближчому післяопераційному періоді можуть забезпечити точніше прогнозування інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) або перипротезної інфекції суглоба (ППІ).

Рівень доказовості: помірний

Підсумки голосування: погодилися — 76 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 16 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Пацієнти з цукровим діабетом схильні до безлічі ускладнень після ТЕС [1–3], причому інфекція на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та перипротезна інфекція суглоба (ППІ), мабуть, найстрашніші [4]. Глікемічний контроль протягом періопераційного періоду був у центрі уваги багатьох недавніх досліджень, оскільки він міг бути модифікованим фактором ризику і його цільовий вплив потенційно може знизити частоту ІОХВ/ПІС після ТЕС [5–9]. Проте правильний маркер для оцінювання глікемічного контролю в періопераційному періоді залишається невідомим. Дослідження дали суперечливі результати через відмінності в маркері, часі оцінювання й різних граничних значеннях, використовуваних, щоб стратифікувати пацієнтів.

Традиційні маркери для оцінювання глікемічного контролю можна умовно поділити на довгострокові (HbA1C) і короткострокові (рівні глюкози) в доопераційному й післяопераційному періоді. Недавній метааналіз 10 досліджень показав, що підвищені рівні HbA1C були достовірно пов'язані з вищим ризиком розвитку ІОХВ/ППІ після ТЕС (об'єднане відношення шансів (ВШ) = 1,49; 95 % довірчий інтервал — від 0,94 до 2,37; p = 0,09). Проте, найімовірніше, це пов'язано з низьким порогом (7 %), вибраним, щоб визначити неадекватний контроль у більшості досліджень, з накопиченням доказів на підтримку використання передопераційного рівня HbA1C, вищого за 7,5–8,0 %, як предиктора для ППІ. Як і у випадку з HbA1C, прогностична цінність періопераційної гіперглікемії залишається не з'ясована [10, 11]. Дослідження, що підтверджують зв'язок між періопераційною гіперглікемією і ППІ, були недостатні й не зважали на інші фактори [9, 12]. У тих дослідженнях, які містили важливі фактори, зв'язок був помітно слабший [5–9, 12–14].

Ми виконали систематичний огляд і виявили 10 досліджень, присвячених вивченню зв'язку між глікемічним контролем і ППІ. З них шість досліджували тільки HbA1C [10, 11, 15–18], одне розглядало тільки періопераційний контроль [12], а три оцінювали обидва випадки [5, 6, 8]. Подібно до метааналізу, згаданого раніше, результати нашого огляду показують, що вищі рівні HbA1C не пов'язані безпосередньо з вищими показниками ППІ, можливо, через неточні граничні значення для визначення неадекватного глікемічного контролю. Ми також виявили, що гіперглікемія в періопераціоному періоді, мабуть, має деякий зв'язок із ППІ; проте цей зв'язок складний і не дуже добре схарактеризований у дослідженнях, розглянутих з огляду на їхній різноманітний план.

Невизначеність щодо незалежної ролі періопераціоного HbA1C або гіперглікемії для ППІ порушує питання про те, чи є вони найвідповіднішими маркерами для оцінювання глікемічного контролю. Увага до коливань глюкози навколо середнього значення набула популярності останніми роками, тому її активно вивчали [19–21]. Дослідження як in vivo, так і in vitro пов'язують негативні ефекти цих коливань з активацією прозапальних білків і надмірним окислювальним стресом [22]. Короткочасні коливання рівня глюкози можуть чинити більший вплив на рівень запальних цитокінів, ніж постійна гіперглікемія, що може порушувати захист хазяїна від інфекції [23, 24]. Останнім часом показано, що фруктозамін (у передопераційному періоді) і варіабельність глюкози (у післяопераційному періоді), які є середньостроковими і короткостроковими маркерами для глікемічного контролю відповідно, сильно корелюють із ризиком розвитку ППІ як у діабетиків, так і в невідомих діабетиків, який, здавалося, адекватно контрольований на основі традиційних маркерів [25].

Фруктозамін вимірює рівень глікованих сироваткових білків і відображає середні рівні глюкози за період від 14 до 21 дня [26]. Він краще виявляє флуктуації та швидкі зміни рівня глюкози й може виявити короткострокові гіперглікемічні події краще, ніж HbA1C. У недавньому дослідженні фруктозамін, вищий за 292 ммоль/л, мав кращий зв'язок із ІОХВ та ППІ, ніж HbA1C, коли 7 % було використане як поріг для неадекватного контролю. Однією з величезних переваг фруктозаміну проти HbA1C є менший період напіврозпаду глікованих білків, який може відображати лікувальний ефект протягом тижня або двох, на відміну від напіврозпаду глюкозильованого гемоглобіну, який може тривати до 120 днів.

Отже, наш систематичний огляд літератури не зміг виявити найточніший маркер для оцінювання періопераційного глікемічного контролю, і, щоб відповісти на це запитання, потрібні дальші дослідження в цій галузі з послідовним планом. Ґрунтуючись на недавніх результатах, ми робимо висновок, що фруктозамін може стати альтернативою HbA1C в умовах передопераційного оцінювання глікемії. Потрібно виконати дальші дослідження, щоб закріпити його використання й визначити точний пороговий рівень, який свідчить про недостатній глікемичний контроль. З поліпшенням технології неінвазивні пристрої безперервного моніторингу глюкози можуть стати доступніші. У майбутніх дослідженнях варто оцінити роль постійного моніторингу рівня глюкози в періопераційному періоді, щоб знизити варіабельність рівня глюкози.

Автори: *Hasan Nahouli, William Jiranek, Brian A. Klatt, Majd Tarabichi*

ЗАПИТАННЯ 4: Який рівень HbA1C є прогностичним показником розвитку ІОХВ/ППІ у пацієнтів, яким виконуватимуть ортопедичні процедури?

Рекомендація: Верхня межа для HbA1c, який може бути предиктором дальших ІОХВ/ППІ, найпевніше, перебуває в діапазоні від 7,5 % до 8 %.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 88 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 9 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

У пацієнтів із цукровим діабетом, що зазнають ортопедичних процедур, помітний широкий спектр ускладнень, зокрема інфекція на місці післяопераційної рани (ІОХВ). Загалом вважають, що підтримування відповідного глікемічного контролю протягом періопераційного періоду має вирішальне значення для потенційного зниження ризику таких ускладнень [1–3]. Сироватковий глюкозильований гемоглобін (HbA1c) є сурогатом глікемічного статусу пацієнта протягом 2–3 місяців, і його широко використовують як маркер для періопераційного контролю глікемії.

Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендує підтримувати HbA1c на рівні, меншому від 7 %, для пацієнтів із діабетом, щоб мінімізувати можливі ускладнення [5]. Проте ортопедична література менш переконлива щодо конкретного порогу, який зменшить ризик ускладнень. Кілька досліджень не змогли досягти значущості між певним порогом HbA1c і післяопераційною інфекцією [1, 3, 6–10], тоді як інші повідомили про значний зв'язок між інфекціями й рівнем HbA1c, але без єдиної думки щодо прогностичної цінності таких досліджень [2, 5, 11–21]. Варто зауважити, що багато досліджень взяли рекомендоване ADA значення HbA1c, що дорівнює 7 %, за пороговий рівень на етапі проектування, щоб стратифікувати свої когорти (діабетичну й недіабетичну), і намагалися підтвердити цей раніше встановлений поріг, а не розглядати HbA1c як неперервну змінну [1, 3].

Щодо тотального ендопротезування суглобів (ТЕС) Han зі співавторами [15] виявили, що рівень HbA1c понад 8 % достовірно пов'язаний із вищим ризиком післяопераційних ранових ускладнень у пацієнтів, які зазнали тотального ендопротезування колінного суглоба. Так само Hwang зі співавторами [17] виявили, що рівень HbA1c, який перевищує 8 %, пов'язаний із поверхневими ІОХВ після ТЕКС у пацієнтів із діабетом, тоді як рівень HbA1c, що дорівнює 7 %, не був виявлений як велике порогове значення для вищої ймовірності інфекції або ускладнень у рані, що суперечить рекомендаціям ADA. Cancienne зі співавторами виявили, що пацієнти з рівнем HbA1c, який дорівнює або перевищує 8 %, частіше мали інфекцію протягом одного року після виконання ТЕКС, ніж ті, у яких рівні HbA1c були менші від 8 % (скориговане відношення шансів — 1,7; 95 % довірчий інтервал — від 1,2 до 2,4; p = 0,004). Проте дослідники зазначили, що цей поріг у 8 % має обмежене клінічне застосування, коли його визнають за незалежний предиктор післяопераційної інфекції через низьку чутливість і проміжну специфічність [2]. В іншому паралельному дослідженні тотального ендопротезування

кульшового суглоба [14] Cancienne зі співавторами також визначили, що періопераційний HbA1c понад 7,5 % є значним фактором ризику розвитку післяопераційної перипротезної інфекції суглобів (ППІ), однак він погано застосовний у клінічній практиці як автономний предиктор для ППІ [5]. Stryker зі співавторами [19] повідомили, що в пацієнтів із передопераційним рівнем HbA1c понад 6,7 % імовірність виникнення ускладнень після первинного ТЕС у 9 разів вища, ніж у пацієнтів з HbA1c, меншим за 6,7 % (95% ДІ — від 1,14 до 71,20; p = 0,03). Jamsen зі співавторами [18] визначили поріг HbA1c у 6,5 %, понад який показники ППІ були помітно вищі. З другого боку, у недавньому дослідженні Tarabichi зі співавторами [20] надали криві робочих характеристик приймача й використано індекс Юдена, щоб оцінити оптимальне граничне значення HbA1c для ускладнень, і визначили поріг 7,7 % для прогнозування ППІ у разі ТЕС (95 % ДІ — від 6,25 до 8,05; індекс Юдена — 0,38; точка відсікання — 0,019). Систематичний огляд і метааналіз, які виконали Yang зі співавторами [21], показали, що граничне значення HbA1c у 7 % як прогностичний фактор ППІ залишається спірним. Так само в нещодавньому систематичному огляді й метааналізі Shohat зі співавторами [22] вказали, що в ортопедичній літературі не вдалося узгодити оптимальну величину HbA1c, що прогнозує ІОХВ у разі ТЕС.

Cancienne зі співавторами [12] повідомили, що рівень HbA1c у 7,5 % є значущим порогом, який прогнозує інфекцію в хірургії хребта й шийки матки. Hikata зі співавторами натомість виявили, що передопераційні значення HbA1c були набагато вищі в пацієнтів із діабетом, у яких розвинулися післяопераційні ІОХВ, і рекомендували підтримувати рівні HbA1c нижче від 7 %, що запобігти розвитку ІОХВ [16].

В одному з небагатьох досліджень, присвячених операціям на стопі й гомілковостопному суглобі та порогу HbA1c, Domek зі співавторами повідомили про значний зв'язок між вищими значеннями HbA1c та інфекціями, однак не змогли ідентифікувати значення HbA1c, що потенційно могло б передбачити більший ризик інфекції [13].

Серед мінімальної кількості досліджень з артроскопії Cancienne зі співавторами [11] нещодавно засвідчили, що періопераційний HbA1c у 8 % може бути порогом, проте вони виявили обмежену його клінічну застосовність через низьку чутливість.

Загалом Dronge зі співавторами повідомили про результати 490 пацієнтів із діабетом, які зазнали несерцевої хірургії, з яких 63 мали ортопедичні операції, і виявили, що рівні HbA1c, менші за 7 %, були пов'язані з набагато нижчим ризиком післяопераційних інфекцій [14].

Отже, дослідження різних типів ортопедичних процедур показали широкий діапазон порогових рівнів HbA1c, які можуть бути предикторами післяопераційних інфекцій. Консенсус не був досягнутий ні в дослідженнях, присвячених одним і тим самим ортопедичним процедурам, ні в дослідженнях, присвячених різним ортопедичним операціям. Остаточний поріг HbA1c залишається спірним; проте в літературі вказують, що цей поріг, найпевніше, у діапазоні від 7,5 % до 8 %. Потрібні масштабніші дослідження, які вивчають оптимальний поріг для HbA1c, а також дослідження, які вивчають альтернативні маркери глікемічного контролю [10].

Автори: *Fatih Küçükdurmaz, Jay Lieberman*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи пов'язаний тромбоцитоз із підвищеним ризиком розвитку ІОХВ/ППІ у пацієнтів, що зазнають ортопедичних процедур?

Рекомендація: Малоймовірно, що тромбоцитоз пов'язаний із підвищеним ризиком післяопераційних ІОХВ/ППІ. Однак пацієнти з тяжким тромбоцитозом мають пройти обстеження перед ортопедичними процедурами.

Рівень доказовості: обмежений

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 7 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Верхня межа кількості тромбоцитів різна в різних джерелах і лабораторіях, але зазвичай вважають, що він перебуває в діапазоні від 350 000 до 450 000/мл (від 350 до 450 × 109/л) [1, 2]. Нещодавно встановлений тромбоцитоз може бути маркером клонального (неопластичного, автономного) гематологічного розладу або реактивного (вторинного) явища [1].

Реактивний тромбоцитоз належить до тромбоцитозу, якщо немає хронічного гематологічного порушення, і пов'язаний із будь-яким запальним процесом, зокрема бактеріальною інфекцією, неоплазією, сепсисом, множинною травмою або недавньою операцією. Реактивний тромбоцитоз, пов'язаний з основним запаленням або інфекцією, становить переважну більшість випадків, які трапляються на практиці [1–3].

Підвищені рівні інтерлейкінів (IL) і С-реактивного білка пов'язані з інфекціями. Будь-який стан, що підвищує рівень IL у сироватці (особливо IL-6), згодом спричиняє збільшення кількості тромбоцитів, що циркулюють [4, 5]. Хоч точний механізм невідомий, понад 81 % пацієнтів із реактивним тромбоцитозом мають підвищені сироваткові рівні IL-6 або С-реактивного білка [6, 7]. Реактивний тромбоцитоз зазвичай пов'язаний із помірним підвищенням кількості тромбоцитів (до 700 000/мкл), нормальною структурою та функцією тромбоцитів і нормальним кістковим мозком. Однак концентрація IL-6 у сироватці не передвіщає спостереження великої кількості тромбоцитів [7].

Вважають, що в разі реактивного тромбоцитозу структура та функція тромбоцитів залишаються нормальними, тому кровотеча під час або після хірургічного втручання малоймовірна. Якщо немає патологічної кровотечі й не утворюється гематома, зв'язок між тромбоцитозом і дальшою інфекцією на місці післяопераційної рани/перипротезною інфекцією суглоба залишається невизначеним. У неортопедичній літературі одне дослідження з використанням адміністративної бази даних припустило зв'язок між тромбоцитозом і підвищеним рівнем інфекції в нейрохірургічних процедурах [8]. Це дослідження, однак, мало всі проблеми, пов'язані з базами даних і брак докладної інформації, щоб довести такий зв'язок.

Отже, зв'язок між реактивним тромбоцитозом і підвищеним ризиком зараження залишається недоведеним. Однак, зважаючи на те, що реактивний тромбоцитоз може бути ознакою прогресивного новоутворення, інфекції або інших важливих патологій, такий стан потрібно дослідити до планових ортопедичних процедур.

1.5. Зниження ризику, місцеві чинники

Автори: *Ricardo Sousa, Antonia F. Chen*

ЗАПИТАННЯ 1: Доопераційна деколонізація метициліностійкого *Staphylococcus aureus* (*MRSA*) ефективно знижує ІОХВ/ППІ у пацієнтів, які зазнають ортопедичних процедур? Якщо так, то чи економічно ефективно здійснювати доопераційну деколонізацію *MRSA*?

Рекомендація: Через суперечливу літературу не можна надати чіткої рекомендації щодо планової реалізації передопераційних протоколів скринінгу й деколонізації *S. aureus*. Крім того, не можна надати чітких рекомендацій щодо селективного або універсального лікування, хоч стратегія універсального лікування, мабуть, найефективніша з економічного погляду й найпростіша в реалізації. Альтернативи, зокрема мупіроцин чи повідон-йодна назальна мазь, можуть усунути проблему стійкості до антибіотиків, спричинену універсальними протоколами лікування.

Підсумки голосування: погодилися — 86 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 7 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

У літературі наведено докази того, що пацієнти, колонізовані *Staphylococcus aureus* у носі або на шкірі, мають підвищений ризик інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та перипротезної інфекції суглоба (ППІ) після тотального ендопротезування суглоба (ТЕС) [1–3]. ППІ, спричинена *S. aureus*, набагато частіша в пацієнтів із ТЕС, ніж з іншими ортопедичними операціями [4]. Не зрозуміло, чи пов'язаний цей підвищений ризик лише зі станом носія або зі зв'язком колонізації *S. aureus* з іншими медичними факторами ризику для ППІ, зокрема діабетом, ожирінням, нирковою недостатністю, запальним артритом або імуносупресією [2, 5, 6]. Наприклад, Maoz зі співавторами [7] проаналізували дані 3 672 первинні і 406 ревізійних ендопротезувань кульшового суглоба й виявили, що колонізація *S. aureus* була пов'язана з вищими показниками ППІ, але не була незалежним фактором ризику в разі багатоваріантного аналізу.

Це свідчить, що розвиток інфекції внаслідок ендогенного забруднення давно визнаний серед випадків ППІ [8]. Хоч узгодженість між рановими й назальними ізолятами серед носіїв висока, інфекції, спричинені *S. aureus*, також можуть бути знайдені в носіїв [2, 9, 10]. Фактичну перевагу ендогенного шляху над традиційним екзогенним способом отримання інфекції не постійна й може залежати від географічного розташування, установи, епідеміологічної ситуації. Дослідники продемонстрували, що ендемічні захворювання, спричинені метициліностійкими *S. aureus* (*MRSA*), не обов'язково призводять до високого ризику інфікування *MRSA* після планового ендопротезування кульшового та колінного суглобів [11]. Проте багато закладів намагалися мінімізувати потенційно модифіковане джерело забруднення, запровадивши передопераційний скринінг і протоколи деколонізації в носіїв *S. aureus*, щоб знизити рівень інфікування.

У літературі описані кілька різних підходів. Досконалий скринінговий тест має високу чутливість, щоб ідентифікувати всіх носіїв *S. aureus*, і знижену вартість, а ідеальний режим лікування буде простий і рентабельний, якщо досягти

передопераційної ерадикації *S. aureus*. Часто використовують стандартні методи культивування, але їхня чутливість сильно варійована залежно від кількості зразків, узятих для кожного пацієнта, і методу добору зразків. Природно, що скринінг кількох ділянок тіла чутливіший у виявленні носіїв, а використання мазків із носа як сурогат для колонізаційного тестування може виявити лише дві третини справжніх носіїв *MRSA* [12, 13]. Методи скринінгу на основі молекулярної полімеразної ланцюгової реакції можуть дати результати у стисліші терміни, але цей метод дорожчий, і є суперечливі дані щодо теоретичної переваги полімеразної ланцюгової реакції над традиційними культурами [14, 15].

Носіїв *S. aureus* традиційно лікують, використовуючи назальну мупіроцинову мазь двічі на день із хлоргексидиновим обтиранням усього тіла один раз на день протягом 5 днів, що передують операції [16, 17]. Найбільша критика цього режиму лікування полягає в тому, що збільшене використання мупіроцину може потенційно підвищити ризик стійкості до антибіотиків.

В інших альтернативах деколонізації використовують антисептики, зокрема повідон-йод, а не антибіотики (мупіроцин), щоб досягти ерадикації *S. aureus*. Важливо визнати, що не всі продукти повідон-йоду однаково ефективні в усуненні носових *S. aureus* [18]. Розроблено специфічний продукт повідон-йоду для назального застосування, що містить допоміжні речовини, які захищають розчин від дезактивації носовими секретами, і цей продукт випробувано в умовах in vitro щодо традиційних продуктів, як-от мупіроцину [19]. Лікування повідоном-йодом швидко досягає значного зниження кількості бактерій після однієї години лікування, а проспективне відкрите рандомізоване клінічне дослідження продемонструвало, що передопераційна деколонізація призвела до значно меншої кількості інфекцій *S. aureus* порівняно з п'ятиденним використанням мупіроцину в пацієнтів із первинним або ревізійним ТЕС або спінальною фузією [19, 20].

Ці схеми лікування ефективні у зменшенні колонізації *S. aureus* у пацієнтів, але колонізація *S. aureus* зберігається приблизно у 20 % пацієнтів, попри адекватне лікування [3, 21–24]. Тривалої деколонізації немає навіть після успішного передопераційного усунення збудника [25, 26]. Ризик інфікування після деколонізації, особливо серед носіїв *MRSA*, не знижується до вихідного рівня неколонізованого пацієнта [2, 21, 24, 27–29]. Однак, є помірні докази, отримані внаслідок кількох ретроспективних досліджень, які свідчать про те, що або універсальне передопераційне лікування, або універсальний скринінг і лікування ідентифікованих носіїв можуть бути корисні у зниженні загальних ІОХВ [24, 30–32] та конкретно для *S. aureus* і *MRSA* після планової операції [24, 33–36].

Економічна ефективність скринінгу/лікування *S. aureus* — це результат економії коштів на запобігання інфекцій унаслідок упровадження протоколу скринінгу та деколонізації [37]. Отже, універсальна процедура деколонізації, а не протокол «скринінг та оброблення», здається, економічно найефективнішим підходом у лікуванні колонізації *S. aureus* з огляду на поширеність *S. aureus*, витрати на обстеження й лікування, а також коефіцієнт ППІ і соціально-економічні витрати на неї. Також легше витрачати менші ресурси, щоб реалізувати універсальну деколонізацію, і, що важливіше, жоден мікроорганізм не буде залишений необробленим унаслідок перевірення чутливості або своєчасного виявлення збудника. Проте лікувальний підхід пов'язаний із теоретичними витратами, які часто не враховувані в економічних моделях, наприклад із ризиком виникнення стійкості

до місцевих антимікробних препаратів, зокрема мупіроцину [38]. Хоч універсальна деколонізація, мабуть, економічно найефективніша, стратегії «одного або двох мазків» також дають економічно ефективні результати. Зрештою, вибір найвідповіднішої стратегії може залежати від базового ризику ППІ у кожній установі й підгрупі населення. У зв'язку з цим важливо наголосити, що, хоч можна знайти специфічні медичні й демографічні фактори ризику для колонізації *S. aureus* (і *MRSA*) у кандидатів на ТЕС, є велика частка носіїв, у яких немає відомих факторів ризику. Отже, вибірковий скринінг груп населення високого ризику — це неефективний підхід для точного ідентифікування носіїв [5, 6, 27, 39, 40]. Остаточних доказів, що оцінюють реальну цінність доопераційної деколонізації *S. aureus* у зниженні ППІ після ТЕС, досі немає, оскільки дані свідчать про суперечливі повідомлення.

Автори: *Gregory K. Deirmengian, Marna S. Quevedo*

ЗАПИТАННЯ 2: Які є методи деколонізації MRSA/MSSA? Які переваги й ризики пов'язані з використанням кожного з них?

Рекомендація: Методи носової деколонізації включають використання двовідсоткової мазі мупіроцину, п'ятивідсоткового розчину повідон-йоду, продуктів на основі спирту та продуктів на основі хлоргексидину. Кожен метод має свої переваги й недоліки, пов'язані з доведеною ефективністю, потенціалом виникнення бактеріальної резистентності й дотриманням пацієнтом усіх рекомендацій. Однак не було досягнуто консенсусу щодо переважного методу деколонізації для MRSA, причому всі продукти мають свій потенціал.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Одним із найпоширеніших організмів, відповідальних за перипротезну інфекцію колінного та кульшового суглоба, є метициліночутливий *Staphylococcus aureus* (MSSA) і метицилінорезистентний золотавий стафілокок (MRSA). Пацієнти, колонізовані цими організмами, мають підвищений ризик ППІ [1–6]. Від 20 % до 30 % загальної популяції — це асимптоматичні носії MRSA, а ніздрі є головним місцем колонізації [5, 7]. Було показано, що деколонізація носа таких пацієнтів з метою зменшення біонавантаження за допомогою MRSA/MSSA знижує частоту ППІ, але дані обмежені дослідженнями з недостатнім рівнем [3] або затьмарені додатковими заходами лікування в колонізованих пацієнтів [7–17]. Часто деколонізація поєднана з іншими профілактичними заходами, як-от купанням/прийняттям душу з антисептиком або використанням періопераційного ванкоміцину [1, 3, 15–18]. Отже, багато керівних органів, що надають рекомендації щодо профілактики ППІ, мають труднощі, коли вибирають найкращий метод деколонізації й те, чи слід його виконувати регулярно [19]. На сьогодні є кілька приступних варіантів деколонізації носа, кожен із яких має свої переваги й недоліки.

Мупіроцин, який наносять на ніздрі два рази на день протягом 5 днів до операції, найчастіше використовують як стратегію назальної деколонізації для

MRSA/MSSA. Препарат спрямований на більшість видів стафілококів, безпечний і надійний засіб [20]. Перевага мупіроцину полягає в його низькій вартості й доведеній ефективності в деколонізації та зниженні ППІ, ґрунтованих на численних дослідженнях [4, 10, 13–15]. Це призводить до швидкості деколонізації 94 % за один тиждень і 65 % за два тижні [21]. Недоліком цього агента є можливість виникнення резистентних організмів, яка, як було показано, трапляється у 3,3 % випадків [22], у разі попереднього застосування препарату показник стійкості зростає в 9 разів [23]. Іншим недоліком препарату є недотримання пацієнтом режиму лікування, адже потрібно застосовувати мазь для ніздрів два рази на день протягом 5 днів [24].

Повідон-йод, який наносять на неї як 5 % розчин за 1 годину до операції, використовували, щоб підвищити відповідність пацієнта та зменшити стійкість до бактерій. На відміну від мупіроцину, бактерицидного й відносно тривалого засобу, повідон-йод забезпечує пригнічення бактерій до 12 годин після застосування. Хоч агент був менш інтенсивно вивчений, ніж мупіроцин, у деяких дослідженнях показано, що вони мають такі самі результати щодо зменшення ППІ [25].

Нещодавно були введені деякі нові препарати, а саме розчини на основі спирту та хлоргексидину, спрямовані підвищити прихильність пацієнта й боротьбу з резистентністю [26]. Нозін — це дезінфікувальний засіб для носа на основі етилового спирту без рецепта. Такі продукти перспективні як альтернатива лікуванню на основі антибіотиків [25] із перевагами запобігання резистентності до антибіотиків та їхньому введенню за одне вживання [19].

Однак потрібні масштабніші, добре сплановані дослідження, щоб продемонструвати, що рутинний скринінг та деколонізація економічно ефективні, і визначити оптимальний метод деколонізації. Через низьку поширеність ППІ будь-яке дослідження, призначене демонструвати значне зниження рівня інфекції, має обов'язково охоплювати багато пацієнтів. Наприклад, щоб продемонструвати значне зниження з 4 % до 2 %, потрібно залучити понад 1 100 пацієнтів до кожної групи (отримували й не отримували лікування), як стверджують Sousa зі співавторами [3]. Крім того, у сучасних дослідженнях повідомляють про дуже обмежені дані щодо інших результатів, зокрема побічні ефекти, виявлення стійкості до антибіотиків та економічну ефективність різних методів деколонізації [1, 3, 15, 27, 28].

Автори: *Bryan D. Springer, Per Ekesson, Qiaojie Wang, Michael Geary*

ЗАПИТАННЯ 3: Після того як пацієнт пройшов деколонізацію MRSA, чи потрібно повторно досліджувати такого пацієнта?

Рекомендація: Ми визнаємо, що підгрупа носіїв MRSA залишається колонізованою попри передопераційні протоколи деколонізації. На сьогодні немає жодних доказів, які свідчать, що повторна перевірка й дальша деколонізація MRSA може змінити періопераційний режим уживання профілактичного антибіотика та знизити ризик ППІ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 87 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Колонізація як метицилінчутливого *Staphylococcus aureus*, так і метицилінорезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) підвищує ризик інфекції на місці післяопераційної рани після ендопротезування кульшового та колінного суглоба [1, 2]. У США, за оцінками, 0,6–6 % населення є носовими носіями MRSA [1, 3]. Для ідентифікованих носіїв MRSA, що зазнають ендопротезування кульшового та колінного суглобів, стандартна практика передбачає деколонізацію перед операцією з дальшим періопераційним ванкоміцином для покриття MRSA.

Попередні дослідження довели, що протокол скринінгу й деколонізації MRSA серед усіх кандидатів на ендопротезування суглобів дуже успішно знижує відсоток носіїв MRSA [1, 4–8]. Утім, тривають дискусії щодо здатності протоколів деколонізації *S. aureus* знижувати поширеність ІОХВ та ППІ у пацієнтів, які зазнали тотального ендопротезування кульшового або колінного суглоба. У метааналізі 4 досліджень [9] використання протоколу профілактики для деколонізації MRSA знизило кількість випадків ІОХВ приблизно на 39 %. Ще один метааналіз із 19 досліджень [10] припустив зниження показників ІОХВ у разі деколонізації. Проте п'ять досліджень не досягли значущості й були недостатні. Baratz зі співавторами [11] ретроспективно описали 3 434 пацієнтів, яким протягом дворічного періоду виконали планове первинне й ревізійне ендопротезування кульшового й колінного суглобів. Попри успішне отримання рівня деколонізації MRSA у 78 % у день операції, частота ІОХВ не знизилася проти історичної контрольної групи.

У кількох дослідженнях пацієнтам здійснили повторний скринінг в день операції, виявивши стійке перенесення MRSA у 20 % пацієнтів попри передопераційні протоколи деколонізації [8, 11, 12]. Аналогічно носії MRSA, деколонізовані й пізніше оглянуті для майбутніх процедур, засвідчили, що показники реколонізації сягають 38 % [13, 14]. Проте в жодних дослідженнях спеціально не встановлювали, чи стійкий носій MRSA пов'язаний із підвищеним ризиком ІОХВ, порівняно з попередніми носіями MRSA, які залишаються деколонізованими. Крім того, економічна ефективність повторного скринінгу й деколонізації MRSA є ще одним важливим питанням, яке потрібно розглянути. Slover зі співавторами [15] оцінили, що вартість повторної ревізії тотального ендопротезування кульшового або колінного суглоба до інфекції становить $ 70 000. Потім автори підрахували, що програма скринінгу й деколонізації має на 35 % знизити показники ревізії, щоб вони були економічно ефективні [15]. Важливіше те, що розширене застосування мупіроцину збільшує ризик резистентності до цього препарату в носіїв MRSA [16].

Важливе питання полягає в тому, чи змінить повторний скринінг носіїв MRSA клінічне ведення під час поточних і майбутніх ортопедичних процедур. Для майже всіх пацієнтів з будь-якою історією колонізації MRSA періопераційний режим антибіотиків міститиме ванкоміцин незалежно від їхнього останнього колонізаційного статусу. Для певної лікарняної політики виявлення стійкої колонізації MRSA в день операції може створити застереження щодо стаціонарних контактів, тоді як ті, хто успішно деколонізований, можуть не вимагати застереження щодо контакту. Невідомо, який буде ефект, якщо такі періопераційні протоколи на показники ІОХВ.

Когорта, яка, найімовірніше, виграє від повторного скринінгу, — це чутливі до метициліну носії *S. aureus* і раніше неколонізовані пацієнти через певний період часу після первинного скринінгу [12, 14]. Дослідження показали, що повторна

перевірка може виявити нові випадки MRSA [12, 14]. Повторне сканування перед додатковою операцією може бути корисним для цих когорт, адже воно може ідентифікувати нового носія MRSA і спричинити зміну в періопераційному виборі антибіотиків.

1.6. Зниження ризику, загальні чинники

Автори: *Edmundo Ford Jr, Hany Bedair*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи збільшує попередня ІОХВ/ППІ ризик розвитку інфекції в іншому суглобі? Якщо так, то чи варто відмовлятися від планового ендопротезування суглоба в пацієнтів з активною або пролікованою ППІ іншого суглоба?

Рекомендація: Так. Інфекція на місця післяопераційної рани (ІОХВ) та перипротезна інфекція суглоба (ППІ) збільшують ризик розвитку інфекції в іншому суглобі. Планове ендопротезування іншого суглоба має бути скасована в пацієнтів з активною інфекцією.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 95 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Встановлено, що активні локальні або системні інфекції, а також попередня або поточна інфекція на місці післяопераційної рани (ІОХВ) й перипротезна інфекція суглоба (ППІ) іншого суглоба є факторами ризику, пов'язаними з розвитком ППІ в іншому суглобі [1–8]. Виявлено, що ППІ трапляються у 20 % пацієнтів із множинними суглобами на місці, один із яких має інфекцію [1]. Дослідники вважають, що гематогенний посів відіграє важливу роль в цьому процесі, а інші чинники ризику наявні в разі першої інфекції.

Murray зі співавторами [10] оцінили ризик гематогенного поширення від одного суглоба до іншого до 18 %. Zimmerli зі співавторами [8] визначили, що бактеріємія *Staphylococcus aureus* збільшила його до 29 %. У цьому дослідженні 31 пацієнт (45 протезувань суглобів) мав бактеріємію *S. aureus*, а 13 — зараження ендопротез суглоба. Бактеріальними джерелами були шкіра та м'які тканини, катетери, остеомієліт хребців, пневмонія й контралатеральні протези суглобів. Крім того, ризик гематогенного посіву залежить також від стану пацієнта до інфекційної події. Походження підозрюваної віддаленої інфекції відіграє важливу роль, тобто шкірні інфекції в нижніх кінцівках часто поширюють інфекцію по лімфатичному, а не по гематогенному шляху [7, 11]. У другому дослідженні, яке виконали Swan зі співавторами [12], були виявлені певні події в пацієнтів із множинними супутніми захворюваннями, що підвищують ризик розвитку ППІ із віддаленого місця, причому найпоширенішим із них є нещодавній целюліт.

Попереднє лікування ППІ також визначили як фактор ризику розвитку ППІ у новому суглобі із зареєстрованими показниками до 11 %. У дослідженні, яке

виконали Bedair зі співавторами [13], автори спеціально звернулися до пацієнтів, які зазнали тотального ендопротезування суглоба після успішно пролікованих ППІ у попередньому суглобі. Це багатоцентрове ретроспективне дослідження «випадок-контроль» охопило 90 пацієнтів: 35 тотальних ендопротезувань кульшового суглоба й 55 тотальних ендопротезувань колінного суглоба. Дослідники виявили, що пацієнти, у яких в анамнезі була пролікована перипротезна інфекція суглоба, мали більший ризик розвитку ППІ в іншому суглобі (10 із 90 проти 0 з 90 в контрольній групі; відносний ризик = 21; p = 0,035). Водночас вони не виявили жодних інших факторів, пов'язаних із чинниками ризику розвитку іншої інфекції суглобів.

Abblitt зі співавторами [14] також розглянули пацієнтів із перипротезною інфекцією суглоба і множинними протезованими суглобами. Усього дослідники ідентифікували 167 пацієнтів, із яких 76 мали кілька протезованих суглобів in situ. У десяти пацієнтів (13 %) розвинулася ППІ в іншому місці й рівень поширення інфекції від одного суглоба до іншого становив 8,3 %. Це було ретроспективне дослідження, яке розглядало інфекції в наявних ендопротезах і не охоплювало ендопротезувань, виконаних після наявної ППІ.

Розглянуті дані свідчать про те, що в разі віддалених інфекцій є ризик гематогенного посіву. Це залежить також від збудника, більшого з інфекціями, вторинними до *S. aureus*. Отже, у разі потенційної або підозрюваної віддаленої інфекції пацієнта варто відтермінувати планову операцію з ендопротезування, поки всі можливі джерела інфекції не будуть вилікувані. Небезпека зараження нового протезованого суглоба після ППІ в іншому місці очевидна, однак точний ризик невідомий. Пов'язані з пацієнтом фактори ризику відіграють вирішальну роль у розвитку ППІ і мають бути розв'язані.

Автори: *Edward Schwarz, Ibrahim Azboy, Ismail Turkmen, Abdullah Demirtas*

ЗАПИТАННЯ 2: Які стратегії зі зміцнення імунної системи можна застосувати, щоб знизити ризик ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Крім медичної оптимізації пацієнтів, спрямованої підвищити їхній імунітет, є докази, що імунонутрієнти (амінокислоти), добавки вітаміну D і пасивна/активна імунізація проти *Staphylococcus aureus* можуть підвищити функцію імунної системи й потенційно знизити частоту ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 74 %, не погодилися — 11 %, утрималися — 15 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Є тісний зв'язок між імунітетом та інфекціями на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та перипротезними інфекціями суглобів (ППІ). Отже, зміцнення імунної системи може зменшити ІОХВ і ППІ. Найпереконливіше обґрунтування стратегій щодо зміцнення імунної системи, щоб знизити ризик розвитку ІОХВ і ППІ, полягає в тому, що періопераційна імуносупресивна терапія, як вважають, посилює ці ускладнення. Такі роздуми привели до емпіричних зв'язків, відповідно до яких потрібно припинити вживати імуносупресивні препарати (тобто глюкокортикоїди,

протиревматичні препарати, що модифікують хворобу, і біологічні агенти) перед плановою операцією [1]. Інші дослідники дійшли висновку, що, хоч є дані, які підтверджують можливе періопераційне застосування метотрексату в пацієнтів із ревматоїдним артритом, залишається незрозумілим, чи збільшує застосування препаратів протипухлинного чинника некрозу (анти-TNF) періопераційний ризик розвитку ІОХВ [2].

Хоч припинення імуносупресивної терапії до планової хірургії визнали за стандарт медичної допомоги з вищезазначених причин [3, 4], немає даних із рандомізованих подвійних сліпих контрольованих клінічних випробувань щодо імуносупресивної терапії в періопераційному лікуванні [5]. Отже, щоб виявити наявну інформацію з цього питання, ми провели систематичний огляд літератури, рецензованої за допомогою бази даних «PubMed» 24 лютого 2018 року, увівши ключові слова «імуносупресія» або «імуностимулювальна» та «ІОХВ». Цей пошук літератури ідентифікував 60 покликань із 1992 до 2018 року. Усунувши 49 покликань, які не містили інформації, безпосередньо дотичної до розглядуваного питання, решту 11 ми поділили на дві категорії: 1) первинні клінічні дослідження (n = 7; чотири дослідження були позитивні [6–9], три — негативні [10–12]); 2) клінічні огляди (n = 4; усі відгуки були позитивні [1, 2, 5, 13]. Зауважмо, що в огляді доклінічної літератури не вдалося виявити жодних досліджень, покликаних відповісти на це запитання.

Активація імунної системи внаслідок активної й пасивної імунізації — це метод, застосовуваний упродовж багатьох років, щоб боротися з багатьма інфекційними організмами. Нещодавно були виконані проспективні дослідження щодо активної й пасивної імунізації *Staphylococcus aureus*, яка є основним збудником, виявленим для ППІ [14, 15]. Попри те, що вакцину для *S. aureus* не вводили клінічно, наразі клінічно випробовують препарат Pfizer, оцінюючи вплив чотиривалентної вакцини на пацієнтів, які зазнали операції на хребті. Є також потенціал для того, щоб розробити вакцину проти *Pseudomonas* [16, 17].

Взаємозв'язок між імунітетом і вживанням нутрієнтів давно вивчали в пацієнтів із поганою імунною системою. Як повідомляють дослідники, використання глутаміну, аргініну, омега-3 поліненасичених жирних кислот і рибонуклеїнових кислот у періопераційному періоді знижує післяопераційні ускладнення [18]. У метааналізі, що його виконали Zheng зі співавторами, оцінено 13 рандомізованих контрольованих досліджень, зокрема 1 269 пацієнтів. Метааналіз засвідчив, що додавання імунонутрієнтів до звичайних передопераційних дієт зменшило розвиток ІОХВ і скоротило термін перебування у стаціонарі [19]. Крім того, дослідники з'ясували вплив імуномодулятора ейкозапентаєнової кислоти (ЕПК) [19]. У проспективному дослідженні Horie зі співавторами передопераційне споживання аргінінозбагаченої їжі зменшило поверхневу, глибоку й органічну інфекцію в когорті пацієнтів, які мали колоректальний рак [20]. З другого боку, в одному дослідженні встановлено, що передопераційна або періопераційна імунонутритація не зменшувала післяопераційних інфекційних ускладнень та ІОХВ у хворих на рак мозку й шиї [10].

Вітамін D є важливим підсилювачем імунної системи, який відіграє істотну роль у рухливості нейтрофілів, активації макрофагів та індукуванні клітин Т-хелперів типу 1, спрямованих на бактеріальні патогени, які зазвичай відповідають за ППІ [21, 22]. У нещодавньому дослідженні Traven зі співавторами

продемонстрували, що низький рівень вітаміну D у сироватці (25-OH) у пацієнтів, які зазнали ендопротезування суглобів, був пов'язаний із підвищеним ризиком 90-денних ускладнень і ППІ [23]. Однак досі не виконано жодних досліджень, які продемонстрували б, що коригування дефіциту вітаміну D відкидає зазначений зв'язок. Крім того, невідомо, яка доза та тривалість уживання добавки вітаміну D потрібні, щоб виправити дефіцит.

Вітамін Е також відіграє важливу роль у посиленні функцій імунної системи через його антиоксидантні властивості. Це також знижує апоптоз і підвищує активацію макрофагів. Chen зі співавторами продемонстрували, що мишачі макрофаги, які зазнали впливу ультрависокомолекулярних поліетиленових частинок вітаміну Е (VE-UHMWPE), демонструють менший рівень апоптозу й вивільнення фактора некрозу пухлини (TNF), ніж ті, які зазнали впливу частинок без вітаміну Е [24]. Banche зі співавторами показали, що VE-UHMWPE забезпечує менш адгезивну поверхню *S. aureus* та *E. coli* [25]. З другого боку, Williams зі співавторами повідомили, що додавання вітаміну Е до VE-UHMWPE може не знизити клінічно значущих показників біоплівкових ППІ [26]. Потрібні дальші дослідження, щоб краще розмежувати роль вітаміну Е в запобіганні ППІ.

Встановлено зв'язок між курінням та імунітетом [27]. Куріння, зокрема, спричиняє імуносупресію, інактивуючи макрофаги, нейтрофіли, природні клітини-кілери й лімфоцити [27]. Крім того, куріння зумовлює гіпоксію тканин та вповільнює прилив крові до тканин, що потенційно перешкоджає імунним клітинам досягати інфікувальних організмів у цій тканині. Припинення куріння, найімовірніше, відновить імунну функцію й потенційно мінімізує ризик розвитку ІОХВ/ППІ [28].

Greenky зі співавторами довели, що пацієнти з передопераційною анемією (рівень гемоглобіну менший за 13 г/дл у чоловіків і 12 г/дл у жінок) мають підвищений ризик ППІ (4,3 % у пацієнтів з анемією проти 2 % у неанемічних пацієнтів) [29]. Зв'язок між анемією й вищою швидкістю поширення ІОХВ/ППІ можна пояснити численними факторами. Пацієнти з анемією частіше мають гіпоксію тканин, що негативно впливає на загоєння ран. Пацієнти з анемією можуть мати хронічні захворювання, зокрема захворювання нирок, які самі собою можуть бути пов'язані з ІОХВ/ППІ. Пацієнтам з анемією можуть швидше переливати алогенну кров з її імуномодулювальними ефектами.

Іншою причиною імуносупресії є недоїдання. Bohl зі співавторами повідомили, що пацієнти з гіпоальбумінемією мають більший ризик розвитку ППІ після ТЕС [30]. Недоїдання можна визначити як рівень сироваткового альбуміну <3,5 г/дл, трансферину в сироватці <200 мг/дл, преальбуміну сироватки <15 г/дл і загального лімфоцита <1 500 клітин/мм3 [31]. Діалітична терапія внаслідок ниркової недостатності, хронічної печінкової недостатності, недоїдання й депресії чи психози можуть спричиняти гіпоальбумінемію [32]. Варто зазначити, що сучасні визначення недоїдання переважно сконцентровані на дефіциті білків, а важливість інших харчових параметрів, зокрема вітамінів і мінералів, вивчена недостатньо.

Цей огляд літератури також виявив докази неспецифічних глобальних медичних процедур, покликаних активізувати імунну систему, щоб зменшити ІОХВ/ППІ. Вони передбачають підтримання температури тіла, високу концентрацію кисню [13] , періопераційний контроль глюкози [9] та усунення переливань крові [6].

З наявними доказами доцільно припустити, що, коли припинити вживати імуносупресивні засоби, медична оптимізація пацієнтів із хронічними захворюваннями, зокрема анемією й діабетом, і введення імунонутрієнтів, як-от амінокислот і вітамінів, можуть привести до кращих результатів після хірургічних процедур загалом, а також знизити рівень ІОХВ і ППІ зокрема. Дальші дослідження покажуть, чи вакцини проти таких організмів, як *S. aureus*, ефективно знижують захворюваність на ІОХВ/ППІ після ортопедичних та інших хірургічних втручань.

Автори: *Mitchell R. Klement, Joris Ploegmakers, Aydin Gahramanov*

ЗАПИТАННЯ 3: Для пацієнтів, які очікують на трансплантацію органів і потребують планового ендопротезування, ендопротезування має бути виконане до або після трансплантації органів?

Рекомендація: Ми рекомендуємо виконувати ендопротезування після трансплантації органів, застосовуючи звичайну антибіотикопрофілактику. Нещодавні дослідження, використовуючи загальнодоступні бази даних, порівнювали пацієнтів, які зазнають тотального ендопротезування суглобів (ТЕС) під час замісної терапії (тобто гемодіалізу) замість трансплантації органів (тобто трансплантації нирок), і послідовно повідомляли про меншу кількість інфекцій у групі пацієнтів після трансплантації.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Кількість первинних і ревізійних тотальних ендопротезувань суглоба щороку зростає, тому паралельно зростатиме рівень інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та перипротезної інфекції суглоба (ППІ) [1, 2]. Інфекція — це одна з основних причин невдачі після первинного й ревізійного тотального ендопротезування колінного (ТЕКС) і кульшового суглоба (ТЕКшС) [3–5], тому одне з основних завдань полягає в оптимізуванні здоров'я пацієнтів і запобіганні інфікування.

Крім того, кількість людей похилого віку в західних країнах і далі зростає, тому зростає їхня середня тривалість життя та активність [3]. Це, можливо, є другим завданням надання медичної допомоги, лікування та профілактики хронічних захворювань. Пацієнти й далі живуть довше із хронічними захворюваннями, тому паралельно зростає потреба у пересадженні основних органів, а в разі такої трансплантації зростає відповідно потреба виконати ендопротезування колінного суглоба. У 2015 році в усьому світі було пересаджено до 126 670 органів, зокрема 84 347 нирок, 27 759 печінок, 7 023 серця, 5 046 легенів, 2 299 підшлункових залоз і 196 тонких кишківників [6].

Очікувана тривалість життя органів у пацієнтів також зростає, водночас уживання кортикостероїдів і препаратів, що запобігають відторгненню органів, сприяє розвитку остеоартриту, який прогресує з віком, та остеонекрозу [7–9]. Попередні дослідження продемонстрували, що як кінцева стадія відмов, так і трансплантації основних органів пацієнтів не впливали на ендопротезування колінного й кульшового суглоба, і останні мають чудову динаміку лікування та

функційність [10, 11]. Попри те, що на сьогодні немає досліджень I або II рівня, результати ендопротезувань у цих пацієнтів досліджували ретроспективно й відповідно до загальної бази даних.

Загалом дослідники виявили п'ять досліджень, які порівнювали пацієнтів із протезуванням після трансплантації органів [12–16]. Усі дослідження були ретроспективні й зіставляли кінцеву стадію захворювання нирок із трансплантацією цього органа. Garcia-Ramiro зі співавторами виявили 20 % випадків інфікування в пацієнтів на гемодіалізі (2/10) проти 50 % (4/8) пацієнтів після трансплантації нирок [13]. У багатоцентровому дослідженні Lieberman зі співавторами зауважили 18,7 % інфекцій у пацієнтів на гемодіалізі (3/16) проти 3,3 % у пацієнтів із трансплантацією нирок (1/30) [14]. Аналогічно Shrader зі співавторами визначили рівень інфікування 22,2% у разі гемодіалізу (2/9) проти 10,7 % (3/28) у разі трансплантації нирок [15].

Щоб порівняти пацієнтів з органами, які відмовляють, і пацієнтів після трансплантації щодо сприйнятливості до перипротезної інфекції після ТЕС, функціональний орган (і вторинні захворювання) потрібно зважити проти ризику інфікування та складного загоєння ран, спричиненого імунодепресивними препаратами. Крім ризику інфікування, специфічного для кожного органа, тип антибіотикопрофілактики може мати різний вплив на інфекцію до або після пересадження органів, що складно передбачити.

Щоб розв'язати проблему малих когортних досліджень, у дослідженнях, виконаних пізніше, використали великі загальнодоступні бази даних, щоб адекватно порівняти вибірки пацієнтів. Cavanaugh зі співавторами використовували загальнонаціональну базу даних стаціонарних зразків, щоб порівняти 1 747 пацієнтів на гемодіалізі з 1 055 пацієнтами з трансплантацією нирки [12]. Вони виявили, що пацієнти з трансплантацією органів мають вищі показники ІОХВ (OR = 2,92, 95 % довірчий інтервал (ДІ) — від 1,93 до 4,42, p <0,001) та ускладнення рани (OR = 2,50, 95 % ДІ — від 1,41 до 4,44, p = 0,002), ніж пацієнти без трансплантації [12]. Автори обстоювали те, що потрібно трансплантувати нирку до ендопротезування суглоба, тому що це призводить до менших ускладнень у післяопераційному періоді та меншої смертності порівняно з пацієнтами, яким потрібен діаліз [12]. Аналогічно Kildow зі співавторами використовували 100 % даних із бази «Medicare», щоб порівняти такі групи з ТЕКшС [16]. Вони повідомили, що пацієнти на гемодіалізі мали вищий ризик розвитку ППІ (OR = 6,61, 95 % ДІ — від 4,25 до 10,27) упродовж 90 днів, ніж пацієнти з трансплантацією нирок [16]. Цей ризик зберігався й упродовж двох років (OR = 4,47, 95 % ДІ — від 3,66 до 5,47). Пацієнти, які отримали трансплантат, мали схожий ризик ППІ на відміну від контрольних пацієнтів з діабетом, але без органної недостатності. Автори зробили висновок, що пацієнтам із діабетом у разі ниркової недостатності варто трансплантувати нирку до ТЕКшС, щоб оптимізувати хірургічні наслідки [16]. Такі висновки для післяопераційних ускладнень застосовують щодо пацієнтів із цирозом печінки, а перші 90 днів після операції виявляються критичними для ППІ, ранні випадки якої були зафіксовані у 22,2 % випадків [17].

Проте ризик ППІ унаслідок тотального ендопротезування колінного суглоба після трансплантації становить від 3,2 до 17,2 % і є вищим, ніж після тотального ендопротезування кульшового суглоба [11, 17–20]. Після трансплантації ППІ як переважна причина ревізій наявна в 10 % пацієнтів із ТЕКшС і 22,2 % пацієнтів

із ТЕКС [21]. Мікроорганізми, що спричинили інфекцію (стафілококи та стрептококи), загалом схожі на ПІС у загальній популяції, у якій достатньо стандартної антибіотикопрофілактики [20]. Виживаність після ревізійного ендопротезування кульшового суглоба через п'ять і десять років порівняли з популяцією, якій не виконували трансплантації органів, і така виживаність становила від 2 до 10 % [21, 22]. Утім, є більший ризик асептичної нестабільності через 10–15 років після ендопротезування, зумовлений зниженою функцією трансплантата, збільшенням органної недостатності та підвищенням супутніх захворювань у цих пацієнтів. Є також ще один аспект цього питання. Пацієнти, які потребують трансплантації органів і яким виконують ендопротезування з дальшим розвитком інфекційних ускладнень, можуть втратити можливість на трансплантацію, адже є ймовірність більшого спалаху інфекції під час введення імуносупресорів.

1.7. Антимікробні препарати (системні)

Автори: *Gábor Skaliczki, Michael Kheir, Attila Szatmári*

ЗАПИТАННЯ 1: За наявності в пацієнтів алергії на пеніцилін або цефалоспорин, чи потрібно проводити випробування на алергію, десенсибілізацію або тестовану дозу перед введенням альтернативного антибіотика.

Рекомендація: Більшість пацієнтів з алергією на пеніцилін можуть переносити цефалоспорини й не потребують планових шкірних тестів. Пацієнтам із неанафілактичною реакцією на пеніциліни або цефалоспорини може бути надана тестова доза цефалоспорину в операційній кімнаті.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Проведено комплексний систематичний огляд літератури, щоб знайти всі дослідження, які стосуються алергії на пеніцилін та антибіотикопрофілактики в пацієнтів з алергією на пеніцилін. Пошукові запити «алергія на пеніцилін», «алергія на цефалоспорин», «антибіотикопрофілактика» та «ортопедичні» були використані до лютого 2018 року в таких базах даних, як «Medline», «Embase» та «Cochrane». Ці запити були об'єднані з різними булевими операторами. До нашого систематичного огляду потрапляли всі дослідження, опубліковані англійською мовою (рівень доказовості I–IV). Натомість ми вилучали дослідження, опубліковані не англійською мовою, документи, яким понад 10 років, звіти про випадки захворювання, дослідження не на людях, документи з меншою кількістю, ніж розмір вибірки з десяти пацієнтів, і документи без дальшого спостереження. Оригінальний пошук дав понад 5 000 назв. Оцінивши їх, ми прочитали 27 повнотекстових звітів, а 16 звітів використали в цьому огляді.

Згідно з рекомендацією Світової організації алергії позитивні реакції гіперчутливості лікарських засобів класифікують за часом від настання як безпосередніх (розвиваються в межах однієї години дії препарату), так і затриманих симптомів (розвиваються після однієї години після введення препарату). Реакція негайного типу — це опосередкована гіперчутливість імуноглобуліну Е (IgE), причому її найпоширеніші симптоми — кропив'янка, ангіоневротична хвороба, риніт, кон'юнктивіт, бронхоспазм або анафілаксія й анафілактичний шок [1]. Більшість реакцій із запізненням — це макулопапулярні екзантеми або кропив'янки. Однак є важкі й небезпечні для життя реакції, як-от синдром Стівена-Джонсона або токсичний епідермальний некроз, який також може виникнути [2]. Алергія на пеніцилін залишається однією з найпоширеніших алергій на лікарські препарати серед пацієнтів і буває приблизно у 8–12 % [3–6], маючи найбільшу частку алергій, про які пацієнти повідомляють особисто. Однак багато досліджень, виконаних у різних групах пацієнтів, підтвердили, що алергія на пеніцилін помітно перебільшена [3, 5, 8, 9]. Кілька досліджень вважають, що до 90 % пацієнтів, які повідомляють про алергію, насправді здатні переносити пеніцилін та його похідні [3, 10–15]. Зазначені алергії рідко належно тестують, тому некласифікованість симптомів перешкоджає розрізненню не-IgE-опосередкованих реакцій і істинної, небезпечної для життя гіперчутливості типу I [8, 16, 17]. Крім того, є великі розбіжності між реакціями, про які повідомляли в інтерв'ю пацієнти, і записами в медичних картках [18]. На жаль, непідтверджена алергія на пеніцилін залишається в медичних документах пацієнтів, що надходять із Росії, потенційно призводячи до недослідженості всіх класів антибіотиків [9, 17, 19]. Попри наявні дані, набагато рідше трапляється перехресна реакція між пеніциліном і цефалоспорином, ніж передбачуваний результат у 10 %, коли вводять цефалоспорин у разі алергічної реакції на пеніцилін, що часто призводить до збільшення швидкості реакції на 0,1 % [20, 21]. Цікаво, що IgE-опосередкована гіперчутливість до пеніциліну також зменшується з часом, причому більше ніж половина пацієнтів, які проходять тестування на шкірі, отримують втрату чутливості на п'ять років і 80 % нечутливості на десять років [22, 23]. Щоб краще визначити схему призначення антибіотиків для пацієнтів, які повідомляють про алергію на пеніциліни, маємо чітку характеристику алергії на пеніцилін. Першорядне значення становить вивчення відповідної клінічної картини, історія діагностики й реакції пацієнта на алергічну реакцію на пеніцилін [24, 25].

Якщо є запізніла гіперчутлива реакція на пеніцилін, то йдеться про протипоказання до тестування на шкірі, градуйовану пробу дози й десенсибілізацію, а в пацієнтів із самореалізованою алергією на пеніцилін потрібно ретельно вивчити інформацію про попередні введення пеніцилінів, шлях введення, співвідношення між дозою пеніциліну та швидкістю виникнення симптомів і методи запобігання виявів реакції на пеніцилін [26]. Гіперчутливість негайного типу може бути правильно діагностована, якщо виконано назальний шкірний тест. Він передбачає шкірний укол і внутрішньошкірне тестування з основним детермінантом (пеніцилол-полілізин), незначним детермінантом (пеніцилін G), негативним контролем (фізіологічний розчин) і позитивним контролем (гістамін). Негативна прогностична цінність тесту — від 97 до 99 %. Тести мають виконувати під проводом сертифікованого алерголога [27–30]. Коли шкірний тест негативний, роблять підтверджувальну оральну пробу зазвичай з амоксиціліном [27]. Дослідження, яке

виконали Масу зі співавторами та Solensky зі співавторами показали, що пацієнти з негативним шкірним тестом на пеніцилін здатні отримувати повторні оральні дози пеніциліну з низькими показниками пеніцилін-резистентності [31, 32]. Ба більше, література показує, що найбільше пацієнти (99 %) із позитивним шкірним тестом на пеніцилін усе одно зможуть переносити цефалоспорин [33, 34]. Попередня література навіть засвідчила, що серед пеніцилінових шкірних тест-позитивних осіб, яким вводили терапевтичні дози пеніциліну, алергічну реакцію виявляла лише третина пацієнтів, що доводить імовірність хибнопозитивних результатів під час тестування [14, 35]. Перехресна реакція пеніцилінів і цефалоспоринів була продемонстрована в літературі, тому ці 10 % пацієнтів краще тестувати на алергію до цефалоспоринів і, якщо тести негативні, то як антибіотикопрофілактику використовувати цефалоспорини. Оптимальним середовищем вживання антибіотика може бути операційна кімната під пильним наглядом анестезіолога, де можна швидко ввести антигени.

Автори: *Gábor Skaliczki, Michael Kheir, Attila Szatmári*

ЗАПИТАННЯ 2: Який альтернативний вибір профілактичного антибіотика, якщо в пацієнта анафілактична алергія на пеніцилін/цефалоспорини?

Рекомендація: Вибір профілактичного антибіотика для пацієнтів із відомими анафілактичними реакціями на пеніциліни чи цефалоспорини охоплює ванкоміцин, тейкопланін або кліндаміцин. Цефалоспорини для пацієнтів з анафілактичною реакцією на пеніцилін можуть бути надані, якщо виконані шкірні тести.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Грампозитивні бактерії — це найпоширеніші інфекції організму після тотального ендопротезування суглобів, тому цефалоспорини першого або другого покоління рекомендовані в антибіотикопрофілактиці [1]. Пацієнти з алергією на пеніцилін зазвичай не вживають цефалоспоринів, побоюючись перехресної реакції між пеніциліном і цефалоспоринами, тісно пов'язаної зі структурною подібністю, виявленою в їхніх бічних ланцюгах R. Раніше ризик перехресної реакції сягав 10 %, але в цих дослідженнях використовували тільки цефалоспорини першого покоління, які могли бути забруднені пеніциліном [2, 3]. Пізніші дослідження довели, що лише алергія на цефалоспорин трапляється рідше із загальною швидкістю реакції у 2 % [4]. Ба більше, перехресна реакція з цефалоспоринами третього або четвертого покоління незначна [5]. Отже, пацієнти з алергією на пеніцилін мають проходити шкірне тестування, і, якщо тест позитивний, їм рекомендований оральний тест [6].

Алергія, про що повідомляють пацієнти, має важливі наслідки для вибору антибіотиків, оскільки варто уникати застосування цефалоспоринових агентів, зазвичай використовуваних для періопераційної профілактики, через потенційну перехресну реактивність, навіть якщо пов'язані з цим ризики незрозумілі [5, 7, 8].

Як наслідок, застосування субоптимальних антибіотиків може збільшити ризик зараження в цих пацієнтів. Нещодавні дослідження показали, що монотерапія ванкоміцином корелює з вищою частотою періпротезної інфекції суглоба (ППІ), ніж схеми лікування пеніциліном і цефалоспорином, імовірно, через менше грамнегативне охоплення [1, 9, 10]. Поточні рекомендації, встановлені попередньою Міжнародною погоджувальною конференцією з ППІ, рекомендують замінити ванкоміцин тільки в разі важкої анафілактичної алергії на пеніцилін [11, 12]. Однак дотримання цієї рекомендації обмежене тим, що немає належної класифікації такої алергії [13, 14].

Часте профілактичне застосування ванкоміцину та альтернативних антибіотиків у пацієнтів з алергією на пеніцилін також пов'язане з вищою частотою інфікування стійкими до ванкоміцину ентерококами, стійкими до метициліну *Staphylococcus aureus* і *Clostridium difficile* зі зниженою чутливістю до ванкоміцину [15–18]. У дослідженні однієї установи Lee зі співавторами показали, що пацієнтів, які повідомляли про алергію на пеніцилін, часто лікували більш ніж одним альтернативним протимікробним засобом широкого спектра дії, включно з цефалоспоринами, фторхінолонами, кліндаміцином і ванкоміцином [19]. Наявні дані свідчать про те, що надмірне використання антибіотиків широкого спектра дії підвищує стійкість до антибіотиків, збільшує клінічні ускладнення, а також призводить до помітно тривалішого перебування в лікарні й більших витрат [17, 19]. З погляду суспільної охорони здоров'я, наявність стійких організмів ще більше посилює тягар інфекції. Отже, важливо, щоб ванкоміцин використовували тільки для пацієнтів з істинними IgE-опосередкованими реакціями типу I на пеніцилін.

Якщо пацієнт потерпає від істинної алергії на пеніцилін, варто призначати йому альтернативні антибіотики; у такому разі рекомендовані ванкоміцин або кліндаміцин [10]. Кліндаміцин має чудову пероральну біодоступність 90 %, хоча його проникнення в кістку не ідеальне й сягає 45 % [20]. Крім того, кліндаміцин — це бактеріостатичний протимікробний засіб. Такі характеристики роблять кліндаміцин як профілактичний антибіотик менш ефективним у разі тотального ендопротезування суглобів, ніж цефазолін. Потрібні дальші дослідження, щоб отримати більше даних. Ванкоміцин — це бактерицидний антибіотик, який добре проникає в кістки, синовіальну оболонку, м'язи й гематоми [21]. Є побоювання щодо його використання як профілактичного антибіотика через вужчий спектр протимікробного покриття, ніж у цефазоліну, та потенційний і непотрібний ризик появи організмів, стійких до ванкоміцину, як-от стійкого до ванкоміцину ентерокока або стійкого до ванкоміцину *S. aureus*.

Дані щодо ванкоміцину як профілактичного антибіотика дещо суперечливі. Tan зі співавторами ретроспективно розглянули інформацію щодо 10 391 пацієнта після тотального ендопротезування суглоба й виявили, що проти цефазоліну профілактика ванкоміцином була пов'язана зі зниженим ризиком зараження грампозитивними бактеріями (скориговане відношення шансів (OR) = 0,25; довірчий інтервал (CI) — від 0,10 до 0,62; p = 0,003) і стійкими до антибіотиків організмами (з поправкою на ВШ = 0,10; ДІ — від 0,01 до 0,88). Однак ванкоміцин також був пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку грамнегативних інфекцій (OR = 2,42; ДІ — від 1,01 до 5,82; p = 0,049) [22].

В іншому ретроспективному дослідженні Smith зі співавторами проаналізували ППІ після переходу з цефазоліну на ванкоміцин у разі тотального

ендопротезування колінного й кульшового суглоба. Вивчивши дані 5 036 пацієнтів, дослідники виявили, що показник ППІ помітно знизився з 1 % до 0,5 % унаслідок профілактики ванкоміцином, а також була тенденція до зниження метицилінстійких інфекцій *S. aureus*, але остання зміна не була значна [23].

Ponce зі співавторами розглянули дані 18 830 запланованих незалежних ендопротезувань (12 823 випадків ТЕКС і 6 007 випадків ТЕКшС) у ретроспективному дослідженні. Науковці виявили, що загальний рівень інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) становив 2,3 % у разі профілактики лише ванкоміцином, 1,5% у разі комбінації ванкоміцину й цефазоліну і 1,3 % — якщо використали лише цефазолін. У пацієнтів з алергією на пеніцилін частота ІОХВ становила 2,0 % з ванкоміцином проти 1,0 % із кліндаміцином (p = 0,18). У пацієнтів, які не мають алергії на пеніцилін, частота ІОХВ становила 2,6 % внаслідок одноразового застосування ванкоміцину проти 1,6 % у разі профілактики ванкоміцином і цефазоліном (p = 0,17) і 1,3 % — унаслідок одноразового застосування цефазоліну (p < 0,01) [10].

У проспективному дослідженні Tyllianakis зі співавторами порівняли ефективність ванкоміцину, цефуроксиму та фузидової кислоти в загальній профілактиці ендопротезувань суглобів і не виявили відмінностей у частоті ІОХВ або ППІ [24].

Sewick зі співавторами виконали ретроспективне дослідження, що оцінює використання комбінації ванкоміцин-цефазолін та одноразову профілактику цефазоліном, і не змогли продемонструвати будь-яких відмінностей у частоті ІОХВ [25].

Суперечливі дані щодо ефективності ванкоміцину як профілактичного засобу в разі тотального ендопротезування суглоба можуть бути пов'язані з його неправильним дозуванням. Kheir зі співавторами в ретроспективному аналізі 1 828 пацієнтів продемонстрували, що ванкоміцин був правильно дозований тільки у 28 % пацієнтів відповідно до рекомендацій щодо дозування на основі ваги [26]. Catanzano зі співавторами показали майже ті самі дані: оцінюючи 216 тотальних ендопротезувань суглоба, дослідники встановили, що 69 % пацієнтів зазнали недостатнього дозування, а в 10 % було передозування [27].

Дальші дослідження, що аналізують використання ванкоміцину в комбінації з іншими антибіотиками й аналіз його правильного дозування були б корисні.

Автор: *Chong Bum Chang*

ЗАПИТАННЯ 3: Який оптимальний антибіотик для періопераційної профілактики у пацієнтів, які є носіями метицилінорезистентного золотавого стафілокока (MRSA) і які зазнають ортопедичних процедур?

Рекомендація: Ванкоміцин або тейкопланін рекомендують як періопераційний профілактичний антибіотик для пацієнта-носія MRSA, який зазнає тотального ендопротезування суглоба (ТЕС).

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Метициліностійкі інфекції *Staphylococcus aureus* (MRSA) на місці післяопераційної рани (ІОХВ) спричиняють дедалі більше занепокоєння після ортопедичних хірургічних втручань [1]. Добре відомо, що колонізація MRSA є незалежним основним фактором ризику ІОХВ, спричиненої MRSA [2–4]. Були докладені зусилля, щоб виконати скринінг носіїв MRSA і деколонізувати їх перед операцією з використанням назальної мазі мупіроцину або йод-повідону [5–7]. Однак після протоколу деколонізації [8, 9] усе ще є запитання щодо того, який глікопептид, ванкоміцин або тейкопланін рекомендований як найкращий профілактичний передопераційний антибіотик для носіїв MRSA [10].

Попри величезну кількість літератури, присвяченої вивченню впливу різних видів лікування антибіотиками в разі різних видів хірургічних процедур, як нам відомо, лише в кількох дослідженнях порівнювали показники ІОХВ після ортопедичної операції серед різних режимів антибіотикопрофілактики в носіїв MRSA [11, 12]. Iqbal зі співавторами в ретроспективному дослідженні пацієнтів з ортопедичною травмою повідомили, що серед 27 носіїв MRSA в жодного із 5 пацієнтів, які отримували тейкопланін, не розвинулися ІОХВ, тоді як у 5 із 22 пацієнтів, які отримували цефуроксим, розвинулася ІОХВ, спричинена MRSA [11]. Однак Gupta зі співавторами продемонстрували різні результати в ретроспективному когортному дослідженні ветеранів, які зазнали хірургічних втручань, включно з ортопедичними операціями. Вони продемонстрували, що профілактика ванкоміцином не була пов'язана зі значним зниженням ризику ІОХВ проти інших антибіотиків у носіїв MRSA з відносним ризиком (RR) 0,61 (95 % довірчий інтервал (CI) — від 0,06 до 5,75) [12]. Проте обидві розвідки були ретроспективними спостережними дослідженнями з недоліками, які можна було б класифікувати як «дослідження дуже низької якості».

Хоч мало що вивчено на носіях MRSA, які зазнають ортопедичної хірургії, є кілька досліджень, у яких порівнювали частоту ІОХВ, спричиненої MRSA, у різних профілактичних антибіотиків у пацієнтів, які зазнали ортопедичних операцій незалежно від передопераційної колонізації MRSA [13–22]. Два рандомізовані контрольовані дослідження середньої якості [16, 17] і шість досліджень низької й дуже низької якості [14, 15, 18–21] порівнювали частоту ІОХВ, спричиненої MRSA, між глікопептидами й цефалоспоринами першого або другого покоління. Хоч два РКД [16, 17] не показали істотних відмінностей у розвитку такої ІОХВ між глікопептидами й цефалоспоринами, метааналіз моделі випадкових ефектів загалом у 8 дослідженнях [14–21] засвідчив набагато менший ризик у групі глікопептидів (об'єднаний відносний ризик (RR) = 0,29; 95 % довірчий інтервал (ДІ) — від 0,14 до 0,62; p = 0,001; I2 = 10 %). Аналіз у підгрупах також виявив, що проти цефалоспоринів як ванкоміцин, так і тейкопланін демонструють нижчий ризик розвитку ІОХВ, спричиненої MRSA, після ортопедичної операції (OR = 0,36; 95 % CI — від 0,15 до 0,90; OR = 0,16; 95 % CI — від 0,04 до 0,65 відповідно), у трьох дослідженнях [15, 18, 20] порівнювали подвійні профілактичні антибіотики (глікопептид + цефалоспорин) з одним цефалоспорином. Коли виконали селективний аналіз, не враховуючи цих трьох досліджень, сумарний RR становив 0,47, 95 % ДІ — від 0,21 до 1,05 (I2 = 0 %).

Отже, ми рекомендуємо ванкоміцин або тейкопланін як передопераційний антибіотик для профілактики в носіїв MRSA із помірним рівнем застосування оскільки немає високоякісних досліджень, виконаних на носіях MRSA.

Автори: *Stanislav Bondarenko, Simon W. Young*

ЗАПИТАННЯ 4: Які фактори пацієнта (стан алергії, вага тощо) варто використовувати, щоб змінити вибір періопераційної профілактики антибіотиками?

Рекомендація: Пацієнтам варто призначати дозу антибіотиків, регульовану залежно від ваги. Пацієнтам із вагою> 70 кг рекомендовано мінімум 2 г цефазоліну, щоб досягти ефективної мінімальної інгібувальної концентрації (МІК). Ванкоміцин або тейкопланін потрібно вводити носіям із резистентним штамом та алергією на цефалоспорин. Пацієнти з алергією на пеніцилін незалежно від участі IgE мають отримувати цефалоспорини другого або третього покоління, щоб мінімізувати перехресну реактивність.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 95 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 2 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Періопераційна антибіотична профілактика є однією з найефективніших стратегій профілактики перипротезної інфекції суглоба (ППІ) після тотальних ендопротезувань суглобів [1]. Ґрунтуючись на профілі організмів, що спричиняють ранню ППІ, більшість сучасних рекомендацій для періопераційної профілактики антибіотиків пропонують внутрішньовенно вводити цефалоспорини першого або другого покоління протягом години після хірургічного розрізу незалежно від того, чи це первинна операція, а чи ревізійне ТЕС [2]. Рекомендована доза цефазоліну становить 15 мг/кг, що дорівнює 1 г для пацієнтів, які важать менш ніж 80 кг, тоді як стандартна доза для цефуроксиму становить 1,5 г незалежно від ваги. Дозування цефазоліну 2 г і 3 г рекомендоване пацієнтам з вагою понад 80 кг і 120 кг відповідно [2]. Однак ці рекомендації лише забезпечують узагальнений підхід до антибіотикопрофілактики [2]. За наявності факторів пацієнта, які не можуть бути змінені, потрібно враховувати індивідуальну та альтернативну періопераційну профілактику антибіотиками. Багаторазові дослідження підтверджують наявність альтернативних антибіотичних схем відповідно до статусу носія, ваги та стану алергії.

Стійкі носії напруги

Найпоширенішими патогенами, культивованими в ситуації ІОХВ/ППІ в ортопедичній хірургії, є грампозитивні організми, особливо *Staphylococcus aureus* [1], за яким іде коагулазонегативний *стафілокок* [1]. Унаслідок зростання частоти резистентних до антибіотиків штамів ванкоміцин або тейкопланін рекомендують носовим носіям резистентних штамів [2]. Хоч кліндаміцин також є ефективним антибіотиком проти деяких штамів, резистентних до метициліностійкого *S. aureus* (MRSA), ванкоміцин — це кращий варіант через його бактерицидну властивість [1]. Однак є суперечливі докази щодо ефективності ванкоміцину в запобіганні ІОХВ/ППІ в носіїв MRSA [3–9].

Не було повідомлено про значне зниження швидкості ІОХВ/ППІ, коли цефазолін був замінений на ванкоміцин для носіїв MRSA у двох дослідженнях [3, 4]. У рандомізованому дослідженні обстежили 1 028 пацієнтів, які зазнали ТЕС, та

ідентифікували 228 носіїв *S. aureus*. Серед них було 89 пацієнтів, які отримували ванкоміцин періопераційно, тоді як 139 пацієнтів лікували у стандартній групі протоколу. Вісім пацієнтів були носіями MRSA, але кількість носіїв MRSA, виділених у кожній групі, невідома [3]. Загальна швидкість ППІ у носіїв між інтервенційною та неінтервенційною групою була невелика (3,4 проти 4,3 %; таблиця 1) [3].

Таблиця 1. Частота інфекцій між типовими антибіотиками та MRSA-цільовим періопераційним антибіотиком в ортопедичній хірургії.

Дослідники	Тип дослідження	Кількість пацієнтів	Швидкість інфекції	Значення *P*
De Lucas-Villarrubia зі співавторами [8] (2004)	Когортне дослідження	599 — скринінг + тейкопланін (13 носіїв MRSA) 1228 — без скринінгу	Скринінг + тейкопланін = 0,03% Без скринінгу + без тейкопланіну = 0,2 %	<+0,05*
Rao зі співавторами [7] (2011)	Когортне дослідження	164 — скринінг + ванкоміцин 345 — без скринінгу	Скринінг + ванкоміцин = 0 % Без скринінгу + без ванкоміцину = 3,5 %	0,016 *
Hadley зі співавторами [4] (2010)	Когортне дослідження	1 644 — скринінг + ванкоміцин (58 носіїв MRSA) 414 — без скринінгу	Скринінг + ванкоміцин = 1,28 % Без скринінгу + без ванкоміцину = 1,45 %	0,809
Kim зі співавторами [9] (2010)	Проспективне клінічне дослідження	7 019 — скринінг + ванкоміцин (309 носіїв MRSA) 5 293 — без скринінгу	Скринінг + ванкоміцин = 0,19 % Скринінг + без ванкоміцину = 0,45 %	0,0093 *
Schweizer зі співавторами [6] (2015)	Прагматичне дослідження	1 122 — носії MRSA	Інтервенція ванкоміцину = 15/10 000 Втручання преванкоміцина = 32/10 000	+0,005 *
Malcolm зі співторами [5] (2016)	Когортне дослідження	2 291 — скринінг (177 носіїв MRSA) + ванкоміцин 1 751 — без скринінгу	Скринінг + ванкоміцин = 0,4% Без скринінгу + без ванкоміцину = 0,9 %	+0,04 *
Sousa зі співавторами [3] (2016)	РКД	228 носіїв *S. aureus*	Ванкоміцин = 3,4 % Стандартний протокол = 4,3 %	0,219

РКД, рандомізоване контрольоване дослідження; метициліностійкий *Staphylococcus aureus*; * Означає статистичну значущість на рівні p <0,05.

У п'яти ортопедичних дослідженнях були обстежені пацієнти щодо статусу носія, яким призначали ванкоміцин або тейкопланін [5–9]. Рівень інфекції в цій групі пацієнтів порівнювали з рівнем інфікування пацієнтів, які не проходили скринінгу, а отже, не отримували ванкоміцину або тейкопланіну. З п'яти досліджень у чотирьох дослідженнях ванкоміцин використовували як альтернативу цефазоліну [5–7, 9], тоді як De Lucas-Villarrubia зі співавторами замість цього вводили тейкопланін [8]. На відміну від згаданих попередніх досліджень у всіх п'яти дослідженнях повідомляли про значне зниження частоти інфекцій у пацієнтів, яким після скринінгу давали альтернативні антибіотики проти тих, хто отримував стандартні протоколи (таблиця 1) [5–9].

Вага/Індекс маси тіла

Вага пацієнта або індекс маси тіла (ІМТ) також диктували зміни режиму дозування антибіотиків, оскільки пацієнти з ожирінням важче досягають терапевтичної дози. Sharareh зі співавторами призначали 1 г і 2 г цефазоліну пацієнтам вагою до 70 кг відповідно [10]. Одна передопераційна доза ванкоміцину була частиною стандартного протоколу, у якому кожному пацієнту вводили 15 мг/кг ванкоміцину. Дослідники не виявили істотних відмінностей у кількості пацієнтів, які досягали вищої за мінімальну інгібувальну концентрацію концентрації цефазоліну між різними групами ІМТ. Крім того, не було різниці в середній концентрації ванкоміцину в кістці на кілограм між різними групами дозувань (таблиця 2) [10].

Таблиця 2. Ефективність режиму дозування з огляду на вагу пацієнтів з ожирінням, які зазнали ортопедичної операції.

Дослідники	Тип дослідження	Кількість пацієнтів	Застосовна концентрація цефалоспоринів першого покоління	Результат	Значення Р
Cies зі співавторами [11] (2012)	Ретроспективне дослідження «випадок-контроль»	200 педіатричних пацієнтів	<70 кг = доза цефазоліну на основі ваги (максимум 1 г) > 70 кг = 1 г дози.	Показник ІОХВ, спричиненої MSSA > 70 кг = 35,9 %; <70 кг = 20,5 %	0,045*
Lübbeke зі співавторами [12] (2016)	Проспективне когортне дослідження	9 061 пацієнт	Цефуроксим — 1,5 г для всіх пацієнтів	Частота ППІ ІМТ = 35–39,9; HR = 2,1, 95 % CI = 1,1–4,3 Вага ≥ 100 кг: HR = 2,1, 95 % CI = 1,3–3,6	+0,001 * 0,003*
Sharareh зі співавторами [10] (2016)	Когортне дослідження	34 пацієнти	<70 кг = 1 г > 70 кг = 2 г	Пацієнти з МІК цефазоліну в разі MSSA ІМТ <24,9 = 100 % ІМТ> 30–34,9 = 86,7 % Пацієнти з МІК ванкоміцину в разі MSSA <1 г = 86 % 1,5 г = 100 %	0,19 0,80

ППІ, перипротезна інфекція суглоба; ІМТ, індекс маси тіла; CI, довірчий інтервал; ІОХВ, інфекція на місці післяопераційної рани; MIC, мінімальна інгібувальна концентрація; MSSA, метициліночутливий *Staphylococcus aureus*; MRSA, метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus*; HR, коефіцієнт ризику.

Це додатково підтвердили два спостережні дослідження, у яких вивчали пряму залежність між пристосованою до ваги дозою цефазоліну й ризиком ІОХВ/ППІ [11, 12]. Cies зі співавторами вводили стандартну дозу 1 г цефазоліну незалежно від ваги педіатричним ортопедичним пацієнтам вагою понад 70 кг. Пацієнти з масою тіла, меншою за 70 кг, отримували вагові дози. Швидкість ІОХВ була

набагато вища у стандартній групі (35,9 проти 20,5 %, p = 0,045; таблиця 2), що демонструє ефективність коригованої вагою дози [11]. Lübbeke зі співавторами повідомили про значне збільшення частоти ППІ у пацієнтів з ІМТ більше від 35, коли кожному пацієнту було надано 1,5 г цефуроксиму. Якщо конкретніше, частота ППІ у пацієнтів з ІМТ від 35 до 39,9 і > 40 зросла приблизно вдвічі та вчетверо відповідно проти пацієнтів із нормальним ІМТ. Крім того, пацієнти з масою тіла ≥ 100 кг виявляли вдвічі більше інфікованості, ніж пацієнти вагою < 100 кг (таблиця 2) [12]. Пацієнтам, які є носіями резистентних штамів або мають алергію на пеніцилін, рекомендована доза ванкоміцину у 15 мг/кг [13, 14]. Утім, досягти такої терапевтичної концентрації важко в пацієнтів з ожирінням. Тому Catanzano зі співавторами виміряли найнижчі концентрації сироватки як сурогатний результат площі під кривою/мінімальна інгібувальна концентрація й повідомили, що 60 % із 216 пацієнтів були недостатньо дозовані [15]. Крім того, Kheir зі співавторами повідомили, що тільки 28 % пацієнтів з ендопротезуванням отримували адекватні дози ванкоміцину, причому недостатнє дозування було частіше в пацієнтів з ожирінням [16].

Алергічний статус

У кількох дослідженнях рекомендують використовувати цефалоспорин другого покоління в пацієнтів з алергією на пеніцилін. Ця рекомендація ґрунтується на високій перехресній реактивності, зареєстрованій між цефалоспоринами першого покоління й пеніциліном [2]. Дослідження повідомляють про перехресну реактивність між алергією на пеніцилін і цефалоспорином у діапазоні від 7,7 % до 8,1 % [17, 18]. Saxon зі співавторами й Kelkar зі співавторами пов'язують високий ступінь перехресної реактивності із забрудненням ліків пеніциліном у процесі виробництва [19, 20]. Проте інші дослідження показали, що рівень перехресної реактивності становить від 0,6 % до 1 % [21, 22]. Також важливо зазначити, що про багато випадків алергії на пеніцилін пацієнти повідомляють самі, і часто це не істинна алергія. Отже, попереднє шкірне тестування на алергію на пеніцилін може бути корисне, щоб виявити істинний алергічний статус у пацієнтів і відповідно ввести їм відповідні антибіотики.

Два неортопедичні метааналізи продемонстрували чотириразове збільшення частоти побічних реакцій, коли пацієнтам з алергією на пеніцилін давали цефалоспорин першого покоління замість цефалоспорину другого покоління [22, 23]. Проте абсолютна частота побічних реакцій, пов'язаних із цефалоспоринами першого покоління, мінімальна. Це підтверджено в пізнішому ретроспективному когортному досліджені, яке виявило незначні побічні реакції в пацієнтів з алергією на пеніцилін, яким вводили цефазолін [24]. Haslam зі співавторами ретроспективно досліджували 1 962 пацієнтів, з яких 196 осіб повідомили про наявність алергії на пеніцилін (таблиця 3).

Було 54 пацієнти, яким вводили цефазолін, і жоден пацієнт не повідомив про будь-які побічні реакції [24]. Крім того, хоч деякі дослідження рекомендують кліндаміцин або ванкоміцин як альтернативу цефалоспоринам першого покоління, перевага кліндаміцину в контексті алергії на цефалоспорини не зрозуміла [21, 25].

Таблиця 3. Перехресна реактивність між самооцінкою алергії на пеніцилін і цефазолін в ортопедичній хірургії.

Дослідники	Тип дослідження	Кількість пацієнтів	Повідомлена частота алергії	Кількість пацієнтів, яким вводили цефазолін	Негативна реакція на цефазолін
Haslam зі співавторами [24] (2012)	Когортне дослідження	1 962 пацієнти	196 пацієнтів (9,9 %), опосередкованих IgE = 49 (25 %), неопосередкованих IgE = 147 (75 %)	0 54	0 % в обох групах

Альтернативні форми антибіотикопрофілактики в пацієнтів із високим ризиком

«Альтернативні» форми профілактики були запропоновані пацієнтам із факторами ризику розвитку ППІ, включно із внутрішньокістковим регіональним введенням антибіотиків [26, 27], подвійною антибіотикопрофілактикою цефалоспорином і ванкоміцином [28], а також розширеними пероральними антибіотиками [29–31]. Такі схеми лікування постулюють, щоб забезпечити ефективнішу профілактику проти ППІ, але з недоліками, зокрема підвищеною вартістю, ризиком побічних ефектів, занепокоєнням щодо антибіотиків і сприянням розвитку резистентності. Запропоновано обмежити їхнє застосування пацієнтам із відомими факторами ризику розвитку ППІ, як-от високим ІМТ [32], чоловічою статтю [33], цукровим діабетом [34], курінням [35], попередньою операцією [36], імуносупресією [37]. На сьогодні недостатньо доказів, щоб підтримувати застосування подвійних або розширених антибіотиків у пацієнтів, які зазнають звичайних ортопедичних процедур.

Автори: *Rolando Suárez, Alex Soriano, Michael Kheir, Laura Morata*

ЗАПИТАННЯ 5: Які ознаки для подвійної періопераційної профілактики антибіотиків у пацієнтів, які зазнають ортопедичні процедури? Які оптимальні комбінації антибіотиків?

Рекомендація: За браком даних високого рівня ми рекомендуємо, щоб подвійна антибіотична профілактика була використовувана тільки для пацієнтів із високим ризиком інфекції, зокрема тих, хто зазнає ревізійної операції, або з високим ризиком інфікування MRSA.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 80 %, не погодилися — 15 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Ми провели всебічний огляд літератури, щоб виявити всі дослідження, пов'язані з показаннями до подвійної антибіотикопрофілактики в пацієнтів, які зазнали ортопедичних операцій, а також з оптимальною комбінацією антибіотиків. Пошук за термінами «тотальне ендопротезування суглобів», «ортопедичний», «антибіотикопрофілактика», «подвійна» й «комбінація» в різних варіантах і з різними логічними операторами виконували, використовуючи пошукові бази даних

«Medline», «Embase» і «Cochrane» до лютого 2018 року. До нашого систематичного огляду увійшли всі дослідження англійською мовою (рівень доказовості від I до IV), у яких повідомляли про подвійні періопераційні антибіотики для тотального ендопротезування суглобів. Натомість ми вилучали статті не англійською мовою, дослідження, яким понад 10 років, дослідження, що не стосуються людини, відкликані статті, звіти про випадки, оглядові статті, дослідження з менш ніж 10 пацієнтами як вибіркою, дослідження без клінічного спостереження/частоти інфекцій і технічні статті без даних пацієнтів. Критерії PRISMA були дотримані. Початковий пошук дав 2 283 статей. Після видалення дублікатів ми оцінили 201 назву, прочитали 35 повнотекстових документів — і 13 досліджень відповідали критеріям повного включення й виключення, що дають змогу виконати аналіз.

Хоч цефалоспорини першого або другого покоління рекомендують використовувати як періопераційні антибіотики першої лінії через їхній широкий спектр охоплення патогенами [1–3], пацієнти, які, як доведено, потенційно переносять метициліностійкий *Staphylococcus aureus* (MRSA), або ті, у кого є алергія на цефалоспорини (алергія не на пеніцилін), можуть отримувати альтернативні антибіотики. Для пацієнтів з алергією на пеніцилін використання цефалоспорину третього або четвертого покоління (зокрема цефуроксиму й цефтріаксону) з різнорідними бічними ланцюгами над пеніциліном, що спричиняють порушення, несе незначний ризик перехресної реакції [4]. Найпоширенішою альтернативою є ванкоміцин, який погано діє на грамнегативні бактерії, тому його не мають використовувати як монопрофілактику, а отже, його варто поєднувати з іншим антибіотиком, наприклад аміноглікозидом, для грамнегативних бактерій. Крім того, дозування ванкоміцину має ґрунтуватися на вазі 15 мг/кг [5]. Недавні дослідження показали, що монотерапія ванкоміцином пов'язана з вищим ризиком інфекції, ніж із цефазоліном [5, 6], особливо грамнегативних організмів [7]. Крім того, попри зниження частоти інфекцій, спричинених MRSA, ванкоміцин варто використовувати обережно через потенційну можливість виникнення резистентності до організму, особливо ванкоміцинорезистентного ентерокока й ванкоміцинорезистентного золотавого стафілокока [8], а також його здатності до нефротоксичності [9]. Рандомізованих контрольованих досліджень немає, але є кілька ретроспективних досліджень, присвячених застосуванню подвійної періопераційної антибіотикопрофілактики (таблиця 4).

В 45, ванкоміцин починали вводити за 45 хв до хірургічного розрізу; ППІ, перипротезна інфекція суглоба; ІОХВ, інфекція на місці післяопераційної рани; ТЕКшС, тотальне ендопротезування кульшового суглоба; ТЕКС, тотальне ендопротезування колінного суглоба; W45, ванкоміцин починали вводити менш ніж за 45 хв до хірургічного розрізу; MRSA, метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus*; MSIS, Товариство інфекцій опорно-рухового апарату; CDC, Центр контролю та профілактики захворювань.

Дозу антибіотика дають, коли інформація була надана в доповіді.

Таблиця 4. Короткий огляд досліджень, які оцінювали ефективність подвійної антибіотикопрофілактики, включно з бета-лактамом і глікопептидом.

Автор, рік (покликання)	Тип дослідження (період)	Тип операції	Профілактика антибіотиками (n) а	Результат	Норма інфекції (значення Р)	Показник MRSA
Capdevila зі співавторами, 2016 [22]	Ретроспективне когортне дослідження (2012–2013)	Перелом шийки стегна	Цефуроксим 1,5 г індукції анестезії + 1,5 г після 2 год + тейкопланіну 800 мг (657)	ІОХВ за критеріями CDC	2 %	0,15 %
Sewick зі співавторами, 2012 [10]	Ретроспективне когортне дослідження (2008–2010)	Первинні ТЕКшС і ТЕКС	Цефазолін (500) проти цефазолін + ванкоміцин (1 328)	ІОХВ за критеріями CDC	1,4 % проти 1,1 % (> 0,05)	0,8 % проти 0,07 %
Ponce зі співавторами, 2014 [6]	Ретроспективне когортне дослідження (2005–2009)	Первинні ТЕКшС і ТЕКС	Цефазолін (15 422) проти ванкоміцину (1 500) проти цефазоліну + ванкоміцину (1 062) проти кліндаміцину (846)	ІОХВ	1,3 % проти 2,3 % проти 1,5 % проти 1,1 % (<0,05 для цефазоліну проти ванкоміцину)	Інформацію не збирають
Tornero зі співавторами, 2015 [20]	Ретроспективна когорта до й після зміни режиму профілактики (2010–2013)	Первинні ТЕКшС і ТЕКС	Цефуроксим 1,5 г індукції анестезії + 1,5 г через 2 год (995) проти цефуроксиму + тейкопланіну 800 мг (791)	ППІ відповідно до критеріїв MSIS	3,5 % проти 1,3 % (<0,05)	0,5 % проти 0 %
Branch-Elliman зі співавторами, 2017 [12]	Ретроспективне когортне дослідження (2008–2013)	Первинні ТЕКшС і ТЕКС	Одиничний (бета-лактам або ванкоміцин) проти бета-лактаму + ванкоміцину	ІОХВ протягом 30 днів	1,26 % проти 1,43 % (Р > 0,05)	Інформацію не збирають
Burger зі співавторами, 2018 [18]	Ретроспективне когортне дослідження (2012–2016)	Первинні ТЕКшС і ТЕКС	Цефазолін (1 044) проти цефазоліну + ванкоміцину 1 г В45 (476) проти цефазоліну + ванкоміцину W45 1 г (477)	ППІ відповідно до критеріїв MSIS	2,1 % проти 0,2 % проти 2,9% (Р = 0,01)	0,4 % проти 0 % проти 0,3 %
Liu зі співавторами, 2014 [13]	Ретроспективна когорта до й після зміни режиму профілактики (2009–2012 рр.)	Перегляд ТЕКС	Цефазолін (190) проти цефазоліну + ванкоміцину 1 г (1,5 г> 80 кг) (224)	ІОХВ за критеріями CDC	7,89 % проти 3,13 % (<0,05)	2,63 % проти 0 %

Sewick зі співавторами [10] ретроспективно розглянули 1 828 первинних тотальних ендопротезувань суглобів (ТЕС), унаслідок яких пацієнти отримували або подвійний режим антибіотиків (цефазолін і ванкоміцин), або тільки цефазолін,

щоб визначити частоту інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та вивчити бактеріальне навантаження в дальших ІОХВ. Загалом зареєстрували 22 ІОХВ (1,2 %) без істотної різниці в частоті інфікування між групами з подвійною антибіотикопрофілактикою та однією схемою вживання антибіотиків (1,1 і 1,4 % відповідно; p = 0,636). Однак, попри те, що додавання ванкоміцину до цефазоліну не знижує частоти ІОХВ, воно знижувало частоту інфекцій MRSA (0,08 проти 0,8 %, p = 0,022). Ponce зі співавторами [6] в нещодавньому дослідженні повідомляли, що не було жодної різниці в частоті ІОХВ у пацієнтів, які застосовували монотерапію цефазоліном або цефазолін плюс ванкоміцин. Elliot зі співавторами [11] розробили економічну модель, щоб вивчити економічну ефективність ванкоміцину і/або цефалоспорину як антибіотикопрофілактики в пацієнтів, які зазнали тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС). Комбінована терапія (наприклад, ванкоміцин плюс цефалоспорин) була рекомендована, коли показник ІОХВ, спричиненої MRSA, становив ≥ 0,25 %, а показник ІОХВ без MRSA становив ≥ 0,2 %. Branch-Elliman зі співавторами [12] продемонстрували, що подвійні антибіотики (бета-лактам плюс ванкоміцин) проти одного антибіотика (ванкоміцин або бета-лактам) не мали відмінностей в показниках ІОХВ після ТЕС (1,43 % проти 1,26 %, скориговане співвідношення ризику = 1,09).

Хоч література не підтримує використання подвійних антибіотиків для первинного ТЕС, у нещодавньому дослідженні Liu зі співавторами [13] продемонстрували, що цільове використання ванкоміцину й цефазоліну серед пацієнтів, які зазнали ревізійного тотального ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС), значно знижувало частоту загальних інфекцій (із 7,89 % до 3,13 %, p = 0,046), особливо метицилінорезистентного *Staphylococcus epidermidis* (з 4,21 % до 0,89 %, p = 0,049). Важливо зазначити, що місце роботи (установа) автора мало високий базовий рівень ППІ унаслідок MRSA і MRSE. Отже, можуть бути потенційні показання до використання комбінації цефазоліну й ванкоміцину для хірургічних пацієнтів із високим ризиком, включно з випадками ревізії, де ризик інфекції вищий, ніж у первинному ТЕС або в регіонах або установах із високими показниками MRSA.

Ahmed зі співавторами [14] ретроспективно розглянули 1 500 пацієнтів, які зазнали операцію на переломі стегна, порівнюючи використання гентаміцину разом із флуклоксациліном (подвійних антибіотиків) з використанням тільки одного цефуроксиму, щоб оцінити частоту глибоких ІОХВ. Як не парадоксально, але у групі з подвійним призначенням антибіотиків помітно зросла кількість глибоких ІОХВ проти таких самих інфекцій у групі цефуроксиму (2,5 % проти 1,1 %), досягаючи статистичної значущості (p = 0,036).

Іншим запобіжним засобом у разі використання подвійних антибіотиків є схильність до розвитку гострого ушкодження нирок, що часто трапляється з використанням комбінацій антибіотиків, особливо таких, як гентаміцин [15–17] і ванкоміцин [9]. Варто зазначити, що в дослідженні Courtney зі співавторами [9] встановили, що подвійна антибіотикопрофілактика (ванкоміцин та цефазолін) є незалежним чинником ризику розвитку гострого ушкодження нирок після первинного ТЕКшС/ТЕКС (скориговане відношення шансів = 1,82; довірчий інтервал 95 % — від 1,25 до 2,64; p = 0,002), Натомість Burger зі співавторами [18] не виявили вищої різниці в ниркової токсичності, якщо використано комбіновану антибіотикопрофілактику. Потенційне пояснення полягає в тому, що в першому дослідженні ванкоміцин вводили протягом 24 годин, тоді як у другому дослідженні

ввели тільки одну інтраопераційну дозу ванкоміцину. Тейкопланін менш нефротоксичний, ніж ванкоміцин, тому його можна вводити менш ніж через 20 хвилин із дуже низьким ризиком «синдрому червоної людини», і ми вважаємо, що тейкопланін має бути кращим глікопептидом у тих країнах, де він доступний. Рекомендована доза становить 800 мг у разі введення в наркоз. Тейкопланін недоступний у США, тому ванкоміцин, як і раніше, буде першим варіантом. Рекомендують, щоб ванкоміцин 15 мг/кг (відповідно до фактичної маси тіла) досяг концентрації в сироватці ≥ 15 мг/л до завершення операції. Щоб уникнути «синдрому червоної людини», ванкоміцин варто вводити з максимальною швидкістю 1 г на годину. Нещодавнє дослідження показало, що тільки у 28 % випадків пацієнти отримували правильну дозу ванкоміцину [5]. Автори розрахували очікувані рівні, використовуючи фармакокінетичні рівняння, і продемонстрували, що протокол на основі ваги призвів би до того, що в меншої кількості пацієнтів був би неприйнятний низький рівень ванкоміцину (< 15 мг/л). Справді, попереднє дослідження в галузі кардіохірургії показало, що доза 20 мг/кг призвела до терапевтичного рівня ванкоміцину в усіх пацієнтів [19], тому потрібно коригувати дозу ванкоміцину залежно від маси тіла.

Як згадували раніше, у разі використання подвійних антибіотиків тейкопланін можна використовувати як альтернативу ванкоміцину. Його можна вводити протягом 20 хвилин без ризику «синдрому червоної людини», і він має кращий профіль безпеки, ніж ванкоміцин. Tornero зі співавторами [20] показали нижчу частоту ППІ у разі використання тейкопланіну й цефуроксиму в комбінації, ніж із цефуроксимом як монотерапією (1,26 % проти 3,51 %, p = 0,002). Soriano зі співавторами [21] показали, що аналогічні результати під час оцінювання антибіотикопрофілактики для пацієнтів із переломами шийки стегнової кістки, що зазнала операції, і виявили, що поєднання тейкопланіну й цефуроксиму знижує рівень інфікування проти цефуроксиму як монотерапії (2,36 % проти 5,07 %, p < 0,05). У дальшому дослідженні, здійсненому в тому самому закладі, Capdevila зі співавторами [22] ретроспективно проаналізували швидкість зараження в тій самій групі через 10 років після впровадження подвійної антибіотикопрофілактики в пацієнтів із переломами шийки стегнової кістки і встановили, що швидкість інфекції залишається низькою, на рівні 2 %.

Bosco зі співавторами [23] продемонстрували, що додавання розширеної грамнегативної антимікробної профілактики, зокрема гентаміцину або азтреонаму, до цефазоліну знижувало швидкість ППІ у пацієнтів, які зазнали первинного ТЕКшС, але не ТЕКС. Частково це можна пояснити тим, що грамнегативні організми спричиняли 30 % ІОХВ після ТЕКшС і лише 10 % ІОХВ після ТЕКС.

Варто зазначити, що важливі терміни введення ванкоміцину. Burger зі співавторами включили у свій аналіз момент початку інфузії ванкоміцину. В одній групі ванкоміцин починали вводити за 45 хвилин до хірургічного розрізу, а в іншій групі інфузію починали менш ніж за 45 хвилин до хірургічного розрізу. Частота інфікування була набагато нижча, коли ванкоміцин починали вводити раніше, ніж у групі, яка мала інфузію ближче до початку процедури [18].

Автори: *Werner Zimmerli, Ed McPherson*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи потрібно проводити тривалу (понад 24 години) антибіотикопрофілактику пацієнтам із хірургічним дренажем (дренажами)?

Рекомендація: Ні. Немає свідчень на користь тривалої антибіотикопрофілактики незалежно від наявності хірургічних дренажів. Тривала профілактика потенційно небезпечна, оскільки збільшує частку стійких мікроорганізмів в організмі пацієнта.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

В одній розвідці цю проблему проаналізовано в багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні, яке порівнювало дводенний курс цефамандолопрофілактики із п'ятиденним курсом цефазолінопрофілактики у 965 пацієнтів із тотальним ендопротезуванням кульшового суглоба [1]. Частота перипротезних інфекцій суглоба була майже однакова в обох групах (0,7 % проти 0,5 %). Істотної різниці не було у фракції колонізованих дренажів (середня тривалість дренування становила 3,2 + 0,3 дня). Проте кількість штамів, стійких до цефамандолу та цефалозину, була набагато вища у групі із тривалою профілактикою.

У двох інших рандомізованих контрольованих дослідженнях у пацієнтів з ендопротезуванням кульшового та колінного суглоба аналізували коротку та тривалу профілактику. Nelson зі співавторами [2] повідомили про аналогічні показники інфекції, а саме 3 зі 186 (1,6 %) пацієнтів з одноденним цефазоліном і 4 зі 172 (2,3 %) пацієнтів із семиденною профілактикою в пацієнтів з ендопротезуванням кульшового та колінного суглобів, а також з репарацією кульшового суглоба. Аналогічно Mauerhan зі співавторами [3] повідомили в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні про трохи нижчу частоту інфекції з одноразовою дозою цефуроксиму в 1 зі 187 (0,5 %) пацієнтів проти триденної схеми профілактики цефазоліну у 2 зі 168 (1,2 %) пацієнтів з ендопротезуванням кульшового суглоба. У тій самій публікації 1 зі 178 (0,6 %) пацієнтів з ендопротезуванням колінного суглоба мали інфекцію на місці післяопераційної рани з одноразовою дозою цефуроксиму проти 3 із 207 (1,4 %) пацієнтів із триденним курсом. Отже, тривала антимікробна профілактика не запобігала екзогенним інфекціям через хірургічні дренажі.

Крім того, за аналогією з іншою сферою, у двох випробуваннях пацієнтів із кардіохірургічним втручанням оцінювали ефект тривалої післяопераційної антибіотикопрофілактики. Niederhäuser зі співавторами [4] показали, що профілактика до видалення інтрааортального балонного насоса не призвела до зниження інфекції на відміну від регулярної одноденної профілактики. Аналогічно у спостережному дослідженні Harbarth зі співавторами [5] продемонстрували після корекції можливих змішаних факторів, що > 48 годин профілактики не були пов'язані зі зниженням ризику інфекції на місці післяопераційної рани порівняно з < 48 годинами профілактики. Крім того, тривала профілактика набагато підвищила ризик набуття стійкості до антибіотиків.

Аналогічно Stefansdottir зі співавторами [7] розглянули вплив профілактики антибіотиків вузького спектру на мікробіому шкіри. Вони показали, що в разі введення трьох профілактичних доз клоксациліну протягом 12 годин картина резистентності мікробіоми в паху помітно збільшується. Частота метицилінорезистентних коагулазонегативних видів у паху збільшилася з 20 % до операцій до 50 % після операції ($p < 0{,}001$).

Отже, у кількох добре виконаних дослідженнях щодо ендопротезувань суглобів і кардіохірургії тривала профілактика була очевидно не захисна, але й потенційно небезпечна, збільшуючи швидкість резистентних штамів на мікробіомі шкіри.

Автори: *José Cordero-Ampuero, Stephen Kates, Mitchell R. Klement*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи впливають імплантати від попередньої операції в ураженому суглобі на періопераційну профілактику антибіотиками?

Рекомендація: Наразі немає жодних доказів на користь використання альтернативних або додаткових періопераційних антибіотиків під час операцій на суглобах, коли є імплантати від попередньої операції. Маємо дедалі більшу кількість джерел, які дають змогу припустити, що ендопротезування кульшового та колінного суглоба становить ризик виникнення ІОХВ/ППІ, подібних на ризик від ревізійної операції, а не первинного втручання, і зміна антибіотиків може бути одним зі способів зменшити цей ризик. Проте потрібно здійснити дослідження, щоб підтвердити чи спростувати цю заяву з огляду на брак доказів.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 98 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Переломи стегна, дисплазія, феморо-ацетабулярний конфлікт, епіфіз зміщеної голівки стегнової кістки та хвороба Легг-Кальве-Пертеса є поширеними причинами для операції на стегні з імплантатуми, які зрештою потрібно перетворити на тотальне ендопротезування кульшового суглоба [1–4]. Реконструкція передньої хрестоподібної зв'язки, багатозв'язні травми коліна, переломи й остеотомії також часто спричиняють операції на коліні з імплантатуми, призводячи згодом до тотального ендопротезування колінного суглоба [5–8]. Нещодавні дослідження показали, що конверсійне тотальне ендопротезування кульшового [3, 4] і колінного суглоба [5, 9] мають частоту ускладнень, ближчу до ревізійного тотального ендопротезування суглоба (ТЕС), ніж до первинного ТЕС, включно з підвищеною інфекцією на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та перипротезною інфекцією суглоба (ППІ). У міру того як ускладнення конверсійних процедур стають дедалі очевидніші, чи варто нам змінити періопераційну антибіотикопрофілактику, щоб потенційно знизити підвищений ризик розвитку ІОХВ/ППІ?

Використання профілактичних антибіотиків наразі було визнане чинником, що сприяє успішному виконанню операції з нижчим ризиком розвитку ІОХВ [10]. У багатьох попередніх звітах, включно з рандомізованими контрольованими дослідженнями й систематичним оглядом рандомізованих контрольованих

досліджень, розглядали цю проблему [11, 12]. Були вивчені багато факторів, зокрема час, спосіб доправлення, доза, тривалість, частота й одноразова та комбінована терапія [13]. Хоч ми як хірурги й медичні центри оцінюємо правильне використання профілактичних антибіотиків під час рутинного первинного ендопротезування суглоба, немає єдиної думки про наявність інших імплантатів в ураженому суглобі й періопераційну антибіотикопрофілактику в разі тотального ендопротезування суглоба [11]. У нещодавній роботі з визначення конверсійних процедур за вищого ризику розвитку ІОХВ/ППІ використовували або національну базу даних [3, 4], або ретроспективний огляд карт [5, 9], не специфікуючи застосовувану антибіотикопрофілактику та припускаючи, що профілактика була подібна до профілактики у разі звичайного первинного ТЕС.

Отже, наостанок зауважимо, що стандартна доза/вибір періопераційної антибіотикопрофілактики для первинного ТЕС може бути недостатнім для конверсійного ТЕС. Наразі незрозуміло, чи попередні конструкції, чинники хазяїна або збільшена тривалість роботи, потрібні для перетворення, спричиняють збільшення частоти ускладнень, і чи будуть потрібні дальші дослідження. Додаткові антибіотики [14], пролонговані препарати [15] або неантибіотичні добавки, як-от розбавлене промивання бетадином [16], можуть знадобитися, щоб аналогічно переглянути процедури та знизити швидкість ІОХВ/ППІ у конверсійних ТЕС. Не маючи будь-якої допоміжної літератури, ми не можемо рекомендувати змінити чи не змінити періопераційні антибіотики на основі попереднього хірургічного обладнання перед операцією на суглобі. Потрібні дальші дослідження, щоб побачити, які періопераційні заходи — якщо такі є — допоможуть зменшити ІОХВ/ППІ у цих пацієнтів.

Автори: *Jason Webb, Michael Kheir, Randi Silibovsky*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи можна використовувати цефтріаксон як альтернативу цефазоліну в лікуванні ортопедичних інфекцій, спричинених метицилінчутливим *Staphylococcus aureus* (MSSA)? Якщо так, то яке дозування рекомендоване?

Рекомендація: Є мінімальні дані в літературі, які оцінюють використання цефтріаксону та його оптимальне дозування, щоб лікувати ортопедичні інфекції, спричинені MSSA. У міжнародних рекомендаціях зазначено, що немає консенсусу щодо застосування цефтріаксону в лікуванні перипротезної інфекції суглоба.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Метицилінчутливий *Staphylococcus aureus* (MSSA) — це потужний патоген та основна причина ортопедичних інфекцій, включно з перипротезною інфекцією суглоба [1]. Стандартна антибіотикотерапія в лікуванні MSSA-інфекцій передбачає використання пеніциліназостійких пеніцилінів (нафцилін/оксацилін/флуклоксацилін) з цефалоспорином першого покоління або цефазоліном як альтернативою [1–4]. Для пацієнтів з алергією на пеніцилін використання цефалоспоринів або

цефалоспоринів третього або четвертого покоління (як-от цефуроксим і цефтріаксон) з різнорідними бічними ланцюгами на відміну від пеніциліну, який спричиняє порушення, становить незначний ризик перехресної алергії й може бути застосоване водночас у специфічних випадках інфекції MSSA [5–7].

Цефалоспорини — це антибіотики широкого спектра дії зі структурами, базованими на бета-лактамному кільці [8]. Вони мають кілька поколінь: до першого належить цефазолін (CFZ), який переважно активний проти грампозитивних бактерій. Цефалоспорини третього покоління, наприклад цефтріаксон, мають кращу активність проти грамнегативних організмів, але знижують активність проти грампозитивних. У цефтріаксону триваліший період напіввиведення (8 годин) проти інших цефалоспоринів, завдяки чому його можна вживати один раз на день [9]. Це зручно для деяких медичних показань, зокрема амбулаторного лікування антибіотиками [10–12]. Однією з потенційних переваг цефалоспоринів проти пеніцилінів є нижча частота повідомлень про побічні реакції на ліки для першої групи препаратів у клінічних дослідженнях [13, 14]. Weiland зі співавторами [15] порівняли цефтріаксон з оксациліном для остеоартикулярних інфекцій, спричинених MSSA, у 124 пацієнтів і не виявили відмінностей в успішності лікування через 3–6 місяців (83 проти 86 %; p = 0,7) і в > 6 місяців (77 проти 81%, p = 0,6) після внутрішньовенного введення антибіотиків. Крім того, пацієнти, які отримували оксацилін, імовірніше припиняли його вживати через токсичність.

Література щодо використання цефтріаксону як альтернативи цефазоліну в лікуванні інфекцій, спричинених MSSA, нечисленна, і тільки в семи опублікованих досліджень їх безпосередньо порівнювали. До таких розвідок належать п'ять ретроспективних когортних описових досліджень і два проспективні подвійні сліпі рандомізовані контрольовані дослідження (РКД). Три з них фінансувала промисловість — виробник цефтріаксону (Roche™, Базель, Швейцарія), включно з одним РКД, яке й обговорюватимемо.

Mandell зі співавторами [16] порівняли ефективність цефтріаксону та цефазоліну проти різних організмів, включно із грамнегативними, і не засвідчили значних відмінностей у клінічних результатах. Gugliemo зі співавторами [17] у ретроспективному когортному дослідженні 31 пацієнта порівняли цефтріаксон із цефазоліном у різних режимах дозування й не виявили істотних відмінностей у результатах. Tice зі співавторами [18] повідомили про результати лікування остеомієліту з різними схемами антибіотиків в іншому ретроспективному когортному дослідженні 454 пацієнтів. Хоч вони й не виявили істотних відмінностей у жодній із груп (можливо, через недостатню доказовість досліджень), науковці дійшли висновку, що результат підтвердив використання цефтріаксону.

Аналогічно незалежні дослідження не засвідчили будь-якої істотної різниці в лікуванні, можливо, через структуру їхнього дослідження та брак статистичної доказовості. Winans зі співавторами [12] в добре виконаному ретроспективному дослідженні порівнювали ефективність цефтріаксону проти цефазоліну в разі інфекцій, спричинених MSSA, і не виявили відмінностей між групами, вказавши на потребу у великому РКД. Grayson зі співавторами [19] в РКД вивчали результати лікування целюліту, під час якого використовували цефазолін у комбінації з пробенецидом, щоб дати змогу ввести одноразову дозу проти цефтріаксону, і не показали істотних відмінностей у результаті. Проте цього дослідження було недостатньо. Paul зі співавторами [20] показали вищий 30-денний рівень смертності

в пацієнтів із бактеріємією, спричиненою MSSA, які отримували цефтріаксон, а не цефазолін або оксацилін, але знову-таки дослідженню бракувало доказовості.

Отже, немає надійно розроблених або клінічних досліджень, які відповідали б нульовій гіпотезі про те, що цефтріаксон так само ефективний, як цефазолін, у лікуванні інфекцій, спричинених MSSA.

Однак кілька експериментальних досліджень і досліджень на тваринах дають корисну додаткову інформацію. Відомо, що цефалоспорини — це білки, зв'язані з сироваткою, тому вважають, що це опосередковує ефект інокулята, який збільшує їхню мінімальну інгібувальну концентрацію. Такий ефект описали розробники цефтріаксону, спираючись на дані in vitro та in vivo [9], і підтвердили Tawara зі співавторами [21] у своєму дослідженні на тваринах, яке засвідчило, що цефтріаксон має вищі показники зв'язування білка, ніж цефазолін, і це може пояснити послідовно зареєстровані мінімальні інгібувальні концентрації, які цефтріаксон має порівняно з цефазоліном проти різновидів MSSA.

Така ситуація спричиняє обговорення дозування. Унаслідок зв'язування білка цефтріаксоном багато авторів припустили, що потрібні вищі режими дозування, підтримувані експериментальними даними [4, 21–23]. Цефтріаксон ліцензують у дозах від 1 до 2 г на день, але згадані раніше дослідження показують, що подвоєння цієї дози до 2 г двічі на день може бути потрібним для того, щоб подолати ефект зв'язування білка [22–24]. Nguyen зі співавторами [25] стверджують, що 2 г на день — це відповідне дозування, з огляду на те, що Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США на основі фармакодинамічного аналізу рекомендує дозування цефтріаксону для MSSA від 2 до 4 г на добу.

Отже, немає надійних даних, що підтверджують використання цефтріаксону замість цефазоліну в лікуванні ортопедичних інфекцій, спричинених MSSA. Дослідники інфекційних захворювань дотримуються такої думки в усьому світі [1, 25, 26], однак потрібні багатоцентрові РКД, щоб остаточно відповісти на це запитання.

Методологія пошуку

Здійснено всебічний огляд літератури, щоб виявити всі дослідження щодо використання цефтріаксону в лікуванні ортопедичних інфекцій, спричинених MSSA. Стратегія пошуку медичних предметів (MeSH) охоплювала такі терміни: «ceftriaxone*» та/або «cefazolin*» і «MSSA*» або «staphylococcus aureus*» або «ортопедичні інфекції*» у різних комбінаціях і з різними булевими операторами. Були використані бази даних, зокрема «Cochrane», «Embase», «PubMed», «Medline», «Google Scholar» і «Web of Science». Пошук виконали серед досліджень до лютого 2018 року. Критеріями добору для нашого систематичного огляду були всі англійські дослідження (доказовість I та IV рівня), які повідомляли про використання цефтріаксону в лікуванні ортопедичних інфекцій, спричинених MSSA. До критеріїв вилучення належали статті, написані не англійською мовою, дослідження, виконані понад 10 років тому, дослідження не на людях, відкликані статті, звіти про випадки, оглядові статті, дослідження з вибіркою, меншою за 10 пацієнтів, дослідження без клінічних спостережень/показників інфекції, а також технічні статті без даних пацієнтів. Були дотримані бажані елементи звітування для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA). Початкові результати пошуку перевищили 1 000 статей. Видаливши дублікати й переглянувши заголовки й анотації, ми оцінили 69 повних звітів.

1.8. Антимікробні препарати (місцеві)

Автори: *Simon W. Young, Kelly Vince*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи є різниця в біодоступності ванкоміцину в разі внутрішньовенного або внутрішньокісткового регіонарного введення для тотального ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС)?

Рекомендація: Так. Тканинні концентрації ванкоміцину та інших антибіотиків набагато вищі для профілактики в разі їхнього внутрішньокісткового регіонарного введення при тотальному ендопротезуванні колінного суглоба. Наразі незрозуміло, чи спричинять ці вищі концентрації зниження частоти перипротезної інфекції суглобів (ППІ).

Рівень доказовості: сильний.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 7 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Профілактика за допомогою внутрішньокісткової регіонарної анестезії (ВКРА) у разі ТЕКС передбачає ін'єкцію антибіотиків через канюлю після надування джгута й безпосередньо перед розтинанням шкіри [1]. Внутрішньокісткова ін'єкція еквівалентна внутрішньовенній ін'єкції [2], але швидша, ніж канюлювання вени стопи. Джгут надувають перед ін'єкцією, розподіляючи антибіотики регіонарно до нижньої кінцівки за способом «блока Біра», застосовуваним в анестезії [3]. Це дає змогу максимізувати концентрацію антибіотика у тканинах під час процедури ТЕКС, а потім знижувати її, здавивши джгут.

У більш ранніх дослідженнях вивчали застосування внутрішньовенного регіонарного введення профілактичних антибіотиків за допомогою канюлювання вени стопи [4–7] і продемонстрували, що концентрації у тканинах у 2–10 разів вищі, ніж у разі системного введення (таблиця 1).

Ванкоміцин, зокрема, може бути придатним для застосування з ВКРА, яка охоплює резистентні організми, що зазвичай спричиняють перипротезну інфекцію суглоба (ППІ), зокрема коагулазонегативні стафілококи й метициліностійкі *Staphylococcus aureus* [8, 9]. Проте, коли вона системна, то потребує тривалого часу інфузії [10] і може спричинити системні побічні ефекти, наприклад нефротоксичність [10, 11]. Ванкоміцин може бути застосований через ВКРА як болюсна ін'єкція, що забезпечує оптимальний час профілактики. Розподіл антибіотика обмежений джгутом, тому можна використовувати нижчу дозу ванкоміцину, що потенційно зменшує системні побічні ефекти.

У чотирьох клінічних дослідженнях дослідили використання ВКРА в ТЕКС (таблиця 2). В одному дослідженні порівняли один грам цефазоліну проти одного грама ВКРА цефазоліну у 22 пацієнтів, повідомляючи про концентрацію тканини вдесятеро вище за ВКРА [1]. Друге дослідження рандомізувало 30 пацієнтів, які отримували або 250 мг, або 500 мг ванкоміцину ВКРА, або 1 грам ванкоміцину системно [12]. Концентрації тканин у групах ВКРА в 4–10 разів вищі. Оскільки немає жодних ускладнень, зокрема синдрому червоної людини, помітних під час

дефляції джгута в групах ВКРА, автори рекомендували використовувати вищу дозу — 500 мг ВКРА.

Таблиця 1. Дослідження застосування ВВРА профілактики у ТЕКС через канюлювання вени ніг.

Дослідники	Тип дослідження	Пацієнти	Висновки
Hoddinott зі співавторами (1990) [4]	Порівняльна когорта	5 пацієнтів, 1000 мг IV цефамандолу проти 750 мг ВВРА цефуроксиму через вени стоп у тих самих 5 пацієнтів	Середні концентрації цефуроксиму в кістці (133 мг/л) і жирі (88 мг/л) були вищі, ніж у цефамандолі в кістці (9 мг/л) і жирі (10 мг/л); $p < 0{,}001$
de Lalla зі співавторами (1993) [5]	РКД	24 пацієнти, порівняння 800 мг IV тейкопланіну за 2,5 години до операції проти 400 мг ВВРА тейкопланіну через стопу ноги	Зразки тканини (шкіра, підшкірна клітковина, кістка, синовіальна оболонка) у 2–10 разів вищі у регіонарний спосіб
de Lalla зі співавторами (2000) [6]	Когорта	Клінічне дослідження 160 пацієнтів (205 ТЕКС), 400 мг ВВРА тейкопланіну через вени стоп	Одна поверхнева інфекція; немає глибоких інфекцій на другому спостереженні
Lazzarini зі співавторами (2003) [7]	Порівняльна когорта	5 пацієнтів 800 мг IV тейкопланіну за 2,5 год до операції проти 15 хворих 200 мг ВКРВ тейкопланіну через вени стоп	Зразки тканин (шкіра, підшкірна клітковина, кістка, синовіальна оболонка) удвічі вищі в регіонарний спосіб

РКД, рандомізоване контрольоване дослідження; ТЕКС, тотальне ендопротезування колінного суглоба; ВВРА, внутрішньовенна регіонарна анестезія.

У третьому дослідженні були рандомізовані 22 пацієнти, яким виконали ревізійне ТЕКС до 500 мг ВКРА ванкоміцину або 1 г системної профілактики [8]. Ревізійне ТЕКС має вищий рівень ППІ, тому було незрозуміло, чи профілактика ВКРА ефективна в цих умовах. Наявність великогомілкового імплантату може поставити під загрозу внутрішньокісткову ін'єкцію, а джгут буває часто здутий під час тривалих ревізійних процедур. Дослідження показало, що концентрації ванкоміцину у тканині у 5–20 разів вищі у групі ВКРА, і вони зберігалися протягом всієї процедури, попри період дефляції джгута. Концентрації у пробах, узятих на наступний ранок, були однакові між групами. У четвертому дослідженні були рандомізовані 22 пацієнти з ожирінням (ІМТ > 35), яким вводили ТЕКС до 500 мг ВКРА ванкоміцину або системну профілактичну дозу ванкоміцину 15 мг/кг з поправкою на вагу. Середній ІМТ був 41,1 та 40,1 (діапазон 35–52) у двох групах. Концентрації тканин були у 5–9 разів вищі у групі ВКРА, ніж у системній групі.

Таблиця 2. Дослідження застосування внутрішньокісткової регіонарної профілактики в тотальному ендопротезуванні колінного суглоба.

Дослідники	Тип дослідження	Пацієнти	Висновки
Young зі співавторами (2013) [1]	РКД	22 пацієнти з первинним ТЕКС, 1 г системного цефазоліну проти 1 г ВКРА	Середні концентрації підшкірної жирової клітковини: 11 мкг/г у системній групі проти 186 мкг/г у групі ВКРА, середні концентрації кістки: 11 мкг/г проти 130 мкг/г ВКРА
Young зі співавторами (2014) [12]	РКД	30 пацієнтів із первинним ТЕКС, 1 г системного ванкоміцину проти 250 мг і 500 мг ВКРА	Середня концентрація ванкоміцину в жировій тканині: 3,2 мкг/г у системній групі, 14 мкг/г у групі із 250 мг ВКРА, 44 мкг/г у групі з 500 мг ВКРА. Середні концентрації кістки: 4,0 мкг/г у системній групі, 16 мкг/г у групі з 250 мг ВКРА, 38 мкг/г у групі з 500 мг ВКРА
Young зі співавторами (2017) [8]	РКД	20 пацієнтів із ревізійним ТЕКС, 1 г системного ванкоміцину проти 500 мг ВКРА	Середні концентрації ванкоміцину в жировій тканині: 3,7 мкг/г у системній групі проти 49,3 мкг/г у групі ВКРА, середні концентрації кісток: 6,4 мкг/г проти 77 мкг/г
Chin зі співавторами (2018) [13]	РКД	22 пацієнти з первинним ТЕКС із ІМТ> 35, 15 мг/кг системного ванкоміцину проти 500 мг ВКРА	Середні концентрації ванкоміцину в жировій тканині: 4,4 мкг/г у системній групі проти 39,3 мкг/г у групі ВКРА, середні концентрації кістки: 6,1 мкг/г проти 34,4 мкг/г
Young зі співавторами (2015) [14]	Модель тварин	42 мишей — порівняні 6 режимів профілактики	ВКРА ванкоміцину й цефазоліну була більш ефективною, ніж системна, у запобіганні ППІ у мишачій моделі інфекції ТЕКС

РКД, рандомізоване контрольоване дослідження; ТЕКС, тотальне ендопротезування колінного суглоба; ВКРА, внутрішньокісткове регіонарне введення; ППІ, перипротезна інфекція суглоба.

Незрозуміло, чи будуть вищі концентрації у тканинах, наявні в разі ВРКА, знижувати частоту виникнення ППІ. Фармакодинамічно ефект ванкоміцину корелює з площею під кривою концентрація-час, поділеною на мінімальну інгібувальну концентрацію (відношення AUC/мінімальна інгібувальна концентрація) [9], а отже, можна очікувати, що вищі концентрації у тканині збільшать ефективність. Дослідження на тваринах, що порівнює шість режимів профілактики на мишачій моделі ТЕКС, засвідчило, що ВКРА як цефазоліну, так і ванкоміцину більш ефективна, ніж системна профілактика [14], однак клінічних даних щодо цього немає. ППІ трапляються зрідка, тому рандомізоване дослідження ВКРА з ППІ як кінцевою точкою навряд чи можливе; більші когортні дослідження можуть дати додаткову інформацію.

Автори: *Peter Wahl, Jose Baeza, Jorge Manrique, Qun Ren, T. Fintan Moriarty, Albert Ferrando, Manuel Fuertes*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи може місцеве доставлення антибіотиків бути ефективним лише в лікуванні опорно-рухового апарату?

Рекомендація: Наразі вважають: якщо далі не вдосконалювати механізми доставлення й поліпшення фармакінетики, то місцевий антибіотик не буде достатнім, щоб лікувати пацієнтів з ортопедичними інфекціями. Інші допоміжні методи лікування мають бути поєднані з місцевою антибіотикотерапією.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Скелетно-м'язові інфекції охоплюють широкий спектр станів із різними виявами, зокрема й наявність імплантатів. Незалежно від некротичних інфекцій м'язів, які є специфічним захворюванням, інфекції кісток і суглобів зазвичай мають загальновідомі проблеми з ерадикацією, особливо якщо вона пов'язана з імплантатом. Формування біоплівки [1–7], розвиток певних фенотипних варіантів, як-от варіанти малих колоній і внутрішньоклітинні персистенти [7–16], і дисфункція лейкоцитів у безпосередній близькості від поверхні імплантатів [17] є одними з найважливіших причин виявленої резистентності мікроорганізмів.

Експерименти in vitro ідеально годяться, щоб вивчати вплив одного показника, наприклад дії ізольованих антибіотиків. Основна складність полягає у створенні реалістичних умов, що дають змогу переносити спостереження *in vivo* [6]. Відомо, що біоплівка становить складну структуру, яка дозріває згодом [1, 6]. Також відомо, що зрілу біоплівку знищити набагато складніше, ніж біоплівку, якій 24 години або менше [25–28]. З огляду на перебіг м'язово-скелетних інфекцій, інтерес становлять тільки експерименти з вивчення біоплівки, дозрілої впродовж понад 48 годин. На структуру біоплівки також впливають навколишні фізико-хімічні умови, тому її щільність зростає зі збільшенням зовнішньої напруги [6, 29–32]. Точні умови in vivo не повністю вимірні або зрозумілі і, ймовірно, мають важливу варіативність [6], проте є фізико-хімічні стреси, що впливають на формування біоплівки, зокрема імунна система хазяїна. Отже, публікації, що описують динамічні умови, імовірно, цінніші, ніж публікації, що описують тільки статичні умови. Тривала дія антибіотиків підвищує сприйнятливість біоплівкових бактерій до антибіотиків [33]. Дослідження, що вивчають короткочасний вплив антибіотиків з ефектом знищення, залежних від часу, переоцінюють стійкість біоплівки.

Ретельний пошук літератури у «PubMed» та «Google Scholar» про тривалий вплив антибіотиків (> 72 годин) на зрілу біоплівку (> 48 годин), доповнений перехресними покликаннями, виявив дослідження, зазначені в таблиці 3 [34–38]. Хоч були опубліковані тисячі випадків знищення біоплівок, лише вкрай мала кількість науковців досліджувала досить тривалий вплив зрілої біоплівки або антибіотика, покликаний не тільки зменшити кількість бактерій, але й цілком їх знищити. У цих дослідженнях проаналізовано лише обмежену кількість комбінацій

бактеріальних штамів та антибіотиків, але доведено, що зріла біоплівка може бути потенційно знищена тільки за тривалої дії антибіотиків.

Таблиця 1. Перелік публікацій, що вивчали тривалий вплив (> 72 години) антибіотиків на зрілу біоплівку (> 48 годин).

Мікроорганізм	Вік і субстрат біоплівки	Антибіотики	Умови дослідів	Висновки	Довідка
Staphylococcus aureus UAMS-1	7 дн. Титано-алюмініє-во-ніобієві диски	Ванкоміцин до 2 000 мг/л	Статичний і струшування Знищення ультразвуком	Ванкоміцин ≥ 200 мг/л знищував біоплівку протягом 28 днів у статичних умовах. Жодного знищення не можна було досягти протягом 28 годин у разі струшування	Post зі співавторами *J Orthop Res*2017 [34]
Staphylococcus aureus ATCC 6538 і ATCC 43300 *Staphylococcus epidermidis*ATCC 35983 і ATCC 12228	Термін 4 дні Полікарботнатні диски	Цефтобіпрол, ванкоміцин, даптоміцин, рифампін та комбінації цефтобіпролу + рифампіну та ванкоміцину + рифампіну за різних клінічних концентрацій	Статичний вихровий	Більше біоплівки не можна було виявити після семиденного опромінення в певних комбінаціях штамів і антибіотиків. Щоб відновити культури проводили тільки вихровий викид, чутливість дослідження не оптимальна, і це обмежує інтерпретацію результатів.	Abbanat зі співавторами. *Int J Antimicrob Агенти* 2014 [38]
Staphylococcus aureus метициліностійкий, клінічний штам *Staphylococcus epidermidis*, метициліностійкий, клінічний штам *Enterococcus faecalis,* клінічний штам *Enterococcus faecium* клінічний штам	Термін 7 днів Кремнієві трубки	Ванкоміцин 50 мг/л або лінезолід 5 мг/л 14 д експозиції	Неперервний потік Фаза відновлення 7 дн	MRSA- та MRSE-біоплівкиможуть бути знищені обома антибіотиками протягом <5 днів лікування. Ентерококова біоплівка не може бути ліквідована в умовах експерименту.	Bayston зі співавторами *Antimicrob Agents Chemother* 2012 [37]
Клінічний штам *Cutibacterium acnes*	6 днів Титанові диски	Пеніцилін G 12 мг/л, лінезолід 20 мг/л з або без рифампіцину 8 мг/л	Фаза відновлення-прокатки 9 днів	Після 14 днів лікування пеніциліном G або комбінацією лінезоліду з рифампіном біоплівка була знищена без пізнього рецидиву	Bayston зі співавторами. *J Antimicrob Chemother* 2007 [36]
Pseudomonas aeruginosa, 23 клінічні штами	12 старих кілочок з полістиролу	Тобраміцин 4 мг/л і/або кларитроміцин 200 мг / л 28 d експозиції	Статичний Знищення ультразвуком	6/23 *P. aeruginosa* біоплівка знищена після 28 днів лікування з допомогою тобраміцину з додаванням або без додавання кларитроміцину. Синергічний ефект тобраміцину з кларитроміцином у 9/23 штамів. Ерадикації немає тільки після кларитроміцину.	Tré-Hardy зі співавторами. *Int J Antimicrob Agents* 2009 [35]

Потрібні концентрації, однак, вищі, а час експозиції довший, ніж в антибіотиків, отриманих від матеріалів-носіїв [39–41]. Для багатьох антибіотиків стабільність у водному розчині й за температури тіла також обмежує місцеве застосування [42]. Варто постійно або повторно екзогенно вводити антибіотики, щоб досягти потрібних профілів часу й концентрації. Дальші дослідження показують, що ефект антимікробних препаратів може бути посилений унаслідок синергічних комбінацій антибіотиків [43–45] або додавання антибактеріальних пептидів [46–48], інгібіторів кворум-зондування [49], біоплівкових диспергувальних препаратів [50–52] або оксиду азоту [46]. Потрібно зазначити, що етилендіамінтетраоцтову кислоту вже додають в антибактеріальні блокувальні розчини, щоб лікувати катетер-асоційовану інфекцію [53]. Крім того, n-ацетилцистеїн застосовують у лікуванні легеневої інфекції в разі кістозного фіброзу, щоб диспергувати біоплівку й посилити ефект спільно застосовуваних антибіотиків [52, 54]. Однак клінічне застосування цих хімічних речовин у лікуванні інфекцій, пов'язаних з опорно-руховим апаратом або імплантатом, не описане.

Деякі дослідження, пов'язані з катетерними інфекціями на тваринних моделях, підтверджують спостереження in vitro, оскільки біоплівка в катетері може бути знищена антибіотиками в комбінації з біоплівкодиспергувальними препаратами. Головне питання, однак, полягає в тому, що в деяких із цих досліджень системні антибіотики також мають вводити, щоб запобігти сепсису, пов'язаному з інфікованою системою катетера. У мишачій моделі 48–72-годинна біоплівка, спричинена *S. aureus, E. coli* і *P. aeruginosa*, може бути ліквідована внаслідок спільної дії місцевих антибіотиків разом із добавками, зокрема етилендіамінтетраоцтовою кислотою або L-аргініном [50, 55]. Ці спостереження могли бути підтверджені навіть в імунодепресивних тварин, але мікробіологічне оброблення було обмежене біофлюоресценцією. Ерадикацію можна також отримати з даптоміцином у моделі інфікованих щурів із використанням п'ятиденної стафілококової біоплівки з потенційною фазою відростання до 7 днів та дальшим обробленням ультразвуком [56].

У центрі уваги ортопедичних досліджень були переважно розроблення й застосування матеріалів-носіїв, які резорбують in situ, щоб обійти відомі недоліки кісткового цементу, який наразі є найкращим способом доставляння місцевих антибіотиків. Зокрема, кістковий цемент може діяти як чужорідне тіло, реколонізоване біоплівкою після початкового пікового вивільнення доданих антибіотиків [57, 58]. Антибіотики застосовували локально без матеріалу носія або з колагеном, матеріалами на основі сульфату кальцію разом із фосфатом кальцію/карбонатом кальцію/гідроксиапатитом, гіалуроновими гідрогелями або з полімерами як носієм. Кістковий алотрансплантат також може бути успішно використаний як носій для антибіотиків.

Місцеве введення у великих кількостях порошкових антибіотиків досліджували під час Другої світової війни на самому початку ери антибіотиків [59, 60]. Є лише одне рандомізоване клінічне дослідження, у якому охоплено 907 пацієнтів, які зазнали як інструментальної, так і неінструментальної хірургії хребта в Індії [61]. Усі пацієнти отримували системну профілактику внаслідок внутрішньовенного введення цефуроксиму, інтервенційна група також отримувала 1 г місцевого ванкоміцину. Не було виявлено істотної різниці у швидкості інфікування хірургічної рани між контрольною (1,68 %) та лікувальною (1,61 %) групами. Однак оскільки не було матеріалу-носія, що затримує абсорбцію, можна

очікувати, що антибіотики будуть швидко виведені з хірургічного дренажу, щоб бути ефективними.

Іншою стратегією для місцевого доставлення антибіотиків є безперервне зрошення через катетер, хоч, як повідомляли, його поєднано з хірургічним обробленням. Головна перевага цієї стратегії полягає в тому, що агента можна перемикати, постійно підтримуючи потрібну концентрацію. Варто враховувати лише деградування лікарського засобу в розчині, який вливають [42]. Зазначені показники успішності коливаються від 18 % до 85 % [62–65]. Лише в одному дослідженні вивчали ізольоване місцеве введення антибіотиків без дебридменту [62]. У одному сучасному дослідженні первинні імплантати, оброблені в такий спосіб, не мали рецидивів, однак рецидив інфекції був у всіх пацієнтів, крім одного мегапротеза [65]. Це дослідження, утім, охоплювало лише 12 суб'єктів [65]. Успішну ерадикацію спостерігали в пацієнтів із короткою тривалістю симптомів, сприйнятливим грампозитивним організмом, у яких не було синусового тракту й ортопедичного розпушування [63].

У профілактиці є докази, що підтверджують місцеве застосування антибіотиків. Систематичний огляд показав, що місцеве застосування антибіотиків істотно знизило рівень інфекції в разі відкритих переломів довгих кісток незалежно від того, який матеріал носія використано або після стернотомії [66], або під час нанесення колагенового флісу на гентаміцин [67]. Перевагу додавання антибіотиків до кісткового цементу в первинному ендопротезуванні колінного суглоба, щоб запобігти післяопераційній інфекції, також доведено в рандомізованому дослідженні 340 пацієнтів (p = 0,024) [68]. У двох дуже ранніх рандомізованих дослідженнях навантажений антибіотиком гідрогель показав помітне зниження інфекції на місці післяопераційної рани у 380 випадках первинної або асептичної рентгенопластики (p = 0,003) [69], а також у 253 випадках внутрішньої фіксації закритих переломів (p < 0,03) [70]. Крім того, сульфат кальцію/карбонат кальцію з гентаміцином, імплантований на другий етап загального ендопротезування колінного суглоба, показав зниження рівня реінфекції проти двох груп із 28 пацієнтів у ретроспективному дослідженні [71]. Однак, як обговорювали раніше, цей сприятливий ефект може бути втрачений під час лікування встановленої біоплівки.

Є мало даних, що надають порівняльні докази використання місцевих антибіотиків у лікуванні пов'язаних із біоплівкою скелетно-м'язових інфекцій. У рандомізованому дослідженні 30 пацієнтів, у якому порівнювали сульфат кальцію з кістковим цементом як носієм і наповнювачем антибіотиків, показники лікування хронічного остеомієліту були однакові, але для розсмоктування не потребували другої операції з видалення [72]. Ретроспективне дослідження 65 випадків хронічного остеомієліту, що порівнює сульфат кальцію з тобраміцином із санацією без наповнювача, виявило набагато кращу швидкість загоєння у групі місцевого лікування антибіотиками [73]. Цікаво, що лікування мертвого простору навколо кістки в разі хронічного остеомієліту за допомогою біоскла S53P4, що має помірну внутрішню антимікробну активність навіть без антибіотиків, показало порівнянні результати з носіями на основі кальцію з антибіотиками у двох ретроспективних дослідженнях із 101 пацієнтом [74, 75]. У великому дослідженні, присвяченому вивченню абсорбувальних біокомпозитів із гентаміцином і гідроксиапатитом, що містить гентаміцин, у 100 пацієнтів із хронічним остеомієлітом III і IV типу, інфікованим незрощенням і супутнім септичним артритом виявлено

низький рівень (4 %) рецидивів інфекції, набагато нижчий, ніж очікувана частота рецидивів у цій групі пацієнтів [76].

Місцеве застосування антибіотиків має деякі побічні ефекти. Кальцієвмісні матеріали-носії можуть спричиняти небезпечну для життя гіперкальціємію [76–78]. Точна частота цього ускладнення невідома. Попри часте використання носіїв на основі кальцію, що містять антибіотики, у серії досліджень, у яких повідомляли про сотні пацієнтів [39, 79–81], гіперкальціємію реєстрували лише в одиничних випадках. Виділення антибіотика може бути швидке й досягати токсичних рівнів у сироватці [82]. Це також може статися у випадку із сульфатом кальцію залежно від використовуваної кількості, загальної дози антибіотиків і функції нирок пацієнта [83].

Отже, немає рандомізованих клінічних випробувань або інших високоякісних досліджень, які демонструють, що використання одних лише місцевих антибіотиків відіграє роль у лікуванні скелетно-м'язових інфекцій. Місцеві антибіотики, незалежно від носія, можуть мати значення в лікуванні деяких скелетно-м'язових інфекцій разом із хірургічним втручанням і введенням системних антибіотиків. Доступні локальні системи доставлення антибіотиків у клінічній практиці не дають змоги досягти досить високих локальних концентрацій антибіотиків, які можуть знищувати зрілі біоплівки. Дальші дослідження потрібні, щоб отримати транспортувальні засоби, які можуть досягати дуже високих локальних концентрацій антибіотиків упродовж досить тривалого часу й бути ефективними. З огляду на неоднорідність скелетно-м'язових інфекцій і мінливість протоколів лікування [18–20] з побічними ефектами, пов'язаними з уживанням антибіотиків [84], потрібні масштабні дослідження, покликані вивчити роль місцевих антибіотиків як єдиного лікувального методу в разі пов'язаних із біоплівкою скелетно-м'язових інфекцій.

Автори: *Andrew Fleischman, Marco Bernardo Cury, Gabriel Makar*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи місцеве введення порошку ванкоміцину в рану під час операції знижує ризик дальшої ІОХВ/ППІ? Якщо так, то які фактори ризику пов'язані з його використанням?

Рекомендація: Немає високоякісних досліджень використання порошку ванкоміцину у профілактиці ППІ. Велика кількість ретроспективної літератури свідчить про те, що порошок ванкоміцину знижує частоту інфекцій на місці післяопераційної рани. Однак в одному РКД вказано, що це не має впливу.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Місцеве доставлення порошку антибіотика використовували, щоб доправити високу концентрацію антибіотиків у ділянки післяопераційної рани, не створюючи ризику системних ефектів. Цей метод із деяким успіхом застосовували в інших галузях хірургії, зокрема в абдомінальній хірургії, до появи безпечних та ефективних системних антибіотиків [1]. Утім, порошок ванкоміцину здобув

широке визнання у профілактиці інфекцій на місці післяопераційної рани (ІОХВ) у хірургії хребта.

Використання порошкоподібного внутрішньовенного ванкоміцину стало звичайною практикою в хірургії хребта на основі даних понад 20 ретроспективних досліджень, які продемонстрували його ефективність (таблиця 4) [2–3].

Таблиця 4. Література щодо використання порошку ванкоміцину

Автор	Рік	Категорія	Процедура	Тип дослідження	Обсяг вибірки	Результат інфекції	Швидкість зараження*	ВШ
Tubaki	2013	Хірургія хребта	Спинномозковий синтез, усі рівні	Проспективні; РКД	907	Поверхнева та глибока	1,6 % проти 1,7 %	0,96
Dennis	2016	Хірургія хребта	Інструментальне спінальне злиття	Ретроспективне; послідовне	389	Поверхнева та глибока	0,8 % проти 6,3 %	0,13
Gaviola	2016	Хірургія хребта	Багаторівневе спінальне злиття	Ретроспективне; послідовне	326	Поверхнева та глибока	5,2 % проти 11 %	0,26
Ross	2016	Хірургія хребта	Поясне злиття	Ретроспективне; послідовне	210	Глибока	0 % проти 5 %	0,13
Martin	2015	Хірургія хребта	Заднє шийне злиття	Ретроспективне; послідовне	289	Глибока	5,2 % проти 6,9 %	0,74
Theologis	2014	Хірургія хребта	Багаторівневий спінальний синтез для деформації	Ретроспективне; послідовне	215	Поверхнева та глибока	2,6 % проти 10,9 %	0,22
Hill	2014	Хірургія хребта	Задній спинномозковий синтез, всі рівні	Ретроспективне; послідовне	300	Поверхнева та глибока	1,5 % проти 5,5 %	0,44
Emohare	2014	Хірургія хребта	Заднє грудне поперекове злиття	Ретроспективне; послідовне	303	Поверхнева та глибока	5,2 % проти 5,8 %	0,89
Godil	2013	Хірургія хребта	Заднє спінальне злиття для травми	Ретроспективне; послідовне	110	Поверхнева та глибока	0 % проти 13 %	0,06
Schroeder	2016	Хірургія хребта	Спинномозковий синтез, усі рівні	Ретроспективне; пре-пост	3 477	Глибока	0,4 % проти 1,3 %	0,30
Heller	2015	Хірургія хребта	Задній інструментальний сплав	Ретроспективне; пре-пост	683	Поверхнева та глибока	2,6 % проти 5,3 %	0,48
Tomov	2015	Хірургія хребта	Спинномозковий синтез, усі рівні	Ретроспективне; пре-пост	3 598	Поверхнева та глибока	1,3 % проти 2,4 %	0,53

Martin	2014	Хірургія хребта	Грудопоперекове злиття для деформації	Ретроспективне; пре-пост	306	Глибока	5,1 % проти 5,2 %	0,96
Strom	2013	Хірургія хребта	Заднє шийне злиття	Ретроспективне; пре-пост	171	Поверхнева та глибока	2,5 % проти 10,9 %	0,21
Kim	2013	Хірургія хребта	Спинномозковий синтез, усі рівні	Ретроспективне; пре-пост	74	Поверхнева та глибока	0 % проти 12,5 %	0,09
Strom	2013	Хірургія хребта	Поясне злиття	Ретроспективне; пре-пост	253	Поверхнева та глибока	0 % проти 11 %	0,02
Caroom	2013	Хірургія хребта	Задній шийний інструментальний сплав	Ретроспективне; пре-пост	112	Поверхнева та глибока	0 % проти 15 %	0,07
Pahys	2013	Хірургія хребта	Задні процедури шийки матки	Ретроспективне; пре-пост	2001	Глибока	0 % проти 1,9 %	0,13
Rahman	2011	Хірургія хребта	Багаторівневий спінальний синтез для деформації	Ретроспективне; пре-пост	920	Глибока	0,7 % проти 5 %	0,14
Sweet	2011	Хірургія хребта	Заднє грудопоперекове інструментальне злиття	Ретроспективне; пре-пост	1 732	Глибока	0,2 % проти 2,6 %	0,08
Singh	2015	Травма	Відкрите скорочення переломів великогомілкової кістки й пілона, внутрішня фіксація	Ретроспективне; послідовне	93	Глибока	10 % проти 16,7 %	0,55
Yan	2014	Плече й лікоть	Відкрите вивільнення травматичного жорсткого ліктьового суглоба	Ретроспективне; послідовне	272	Поверхнева та глибока	0 % проти 6,5 %	0,04
Wukich	2015	Ноги та щиколотки	Хірургія стоп і гомілковостопного суглоба в діабетиків	Ретроспективне; пре-пост	162	Поверхнева та глибока	4,9 % проти 18,5 %	0,27
Omrani	2015	Вікова реконструкція	Ендопротезування кульшового суглоба	Ретроспективне; послідовне	125	Поверхнева та глибока	NA	NA

Однак багато з цих ретроспективних досліджень здійснили, використовуючи схеми досліджень до й після оперативного втручання, у яких поточну практику введення порошку ванкоміцину для місцевого застосування порівнювали з історичним контролем [4–5]. Крім того, у 8 ретроспективних дослідженнях повідомляли про частоту ІОХВ, вищу за 11 %, у контрольній групі [4, 8–10, 17, 19–21]. Вірогідно, що публікація сприяла узгодженості позитивного сигналу щодо ефективності в ретроспективних дослідженнях. Однак єдине рандомізоване дослідження не продемонструвало зниження ризику розвитку ІОХВ із порошком ванкоміцину [6].

Є недостатньо доказів, які підтримують використання актуального порошку ванкоміцину поза хірургією хребта. Одне ретроспективне дослідження 125 пацієнтів, які зазнали первинного тотального ендопротезування кульшового суглоба, продемонструвало меншу кількість інфекцій у пацієнтів, які отримували як внутрішньокістково, так і внутрішньовенно ванкоміцин, ніж у пацієнтів, які отримують тільки системну профілактику [7]. Невеликі дослідження переломів великогомілкової кістки або пілона й реконструктивної хірургії стопи та гомілковостопного суглоба продемонстрували незначне поліпшення, якщо використані місцеві антибіотики [8].

Тоді як ефективність актуального ванкоміцину залишається дискусійною, схоже, що від його використання в хірургії хребта було мало побічних ефектів. Систематичний огляд повідомив тільки про 23 ускладнення у 6 700 пацієнтів, найчастіше це були сероми [9]. Проте були повідомлення про випадки ниркової недостатності, порушення кровообігу та втрати слуху, які приписані ванкоміцину [10–11]. Складно оцінити вплив актуального ванкоміцину на стійкість бактерій. Короткочасного впливу актуального ванкоміцину може бути недостатньо, щоб виникли стійкі бактерії, тому в спінальній літературі поки не повідомляли про такі випадки. Проте хірурги мають зіставити потенційні переваги ванкоміцину з теоретичними ризиками, які можуть збільшити поширеність стійких штамів бактерій.

Автори: *Jason Webb, Alex McLaren, Philip Linke, Lars Lidgren*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи є роль носіїв, імпрегнованих антибіотиками (сульфат кальцію/фосфат кальцію) у лікуванні ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Носії, імпрегновані антибіотиками, зокрема матеріали на основі сульфату кальцію (CaS) та фосфату кальцію (CaP), використані в місцевому доставленні антимікробних препаратів у ділянки опорно-рухового апарату з ІОХВ та ППІ, не показали будь-якого сприятливого ефекту в лікуванні ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 80 %, не погодилися — 13 %, утрималися — 7 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Догляд за пацієнтами з інфекціями, пов'язаними з біоплівкою та/або імплантатуми, типовий для інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та періпротезної інфекції суглоба (ППІ) і потребує протимікробної терапії, лікування

мертвого простору й реконструкції кісткового дефекту. Крім радикального хірургічного лікування, введення місцевих і системних антибіотиків становить важливу частину лікування [1].

Застосування місцевої антибіотикотерапії підтримали Buchholz зі співавторами у клініці Ендо 1984 року, розробивши акриловий носій з антибіотиками [2]. Розроблено також безліч інших носіїв антибіотиків. Потенційно корисною групою є синтетичні саморозсмоктувальні сполуки сульфату кальцію (CaS) й фосфату кальцію (CaP). Наразі є 4 комерційні керамічні кісткові замінники, схвалені (маркування CE) як носії антибіотиків. Ці носії, маючи різний склад матеріалів і профіль розкладання, завантажуються різними антибіотиками з різним дозуванням. Два продукти — це попередньо встановлені гранули, два інші носії призначені для ін'єкцій. Ін'єкційні носії є двофазними композитами, у яких частинки гідроксиапатиту оточені CaS.

Дослідження in vitro показали, що дуже високі місцеві концентрації, яких досягають із місцевими носіями антибіотиків, можуть впливати на біоплівку як основну проблему в разі ППІ [3, 4]. Повідомляли, що одна рекомендована добова доза антибіотика у двофазному носієві призводить до місцевих рівнів антибіотика, вищих за МІК у 100–1 000 разів упродовж перших кількох днів і підтримуваних вищими за МІК до 4 тижнів [5]. Елюція виникає з резорбувального матеріалу CaS як з середини, так і з поверхні, що робить елюцію завершеною. Водночас вивільнення антибіотиків із часом не підтримується на субінгібувальних рівнях із поліметилметакрилатом (ПММА), який може спричиняти стійкість до антибіотиків [6], ототоксичность і нефротоксичність [7], якщо пацієнти вже мають ниркову недостатність.

Інфекція на місці післяопераційної рани

Щодо ІОХВ цей систематичний огляд підсумовує 9 досліджень (таблиця 1). Більшість із них були ретроспективними дослідженнями з низьким рівнем доказовості. McNally зі співавторами [8] повідомили про послідовну проспективну серію зі 100 пацієнтів, які використовують двофазний носій CaS/апатит із гентаміцином під час одноетапної процедури лікування хронічного остеомієліту із тривалою ерадикацією у 96 % пацієнтів за середнього періоду спостереження в 19,5 місяця.

Таблиця 1. Включені дослідження ІОХВ

Провідний автор	Рік	Тип дослідження	Кількість пацієнтів
McNally зі співавторами [8]	2016	Проспективні серії випадків	100
Fleiter зі співавторами [21]	2014	Проспективна відкрита фаза 2	20
Von Stechow зі співавторами [22]	2009	Проспективні серії випадків	20
Drampalos зі співавторами [23]	2017	Ретроспективне	12
Ferguson зі співавторами [10]	2014	Ретроспективне	195
Humm зі співавторами [15]	2014	Ретроспективне	21
Romano зі співавторами [11]	2014	Ретроспективне	27
Chang W зі співавторами [9]	2007	Ретроспективне	65
McKee зі співавторами [16]	2010	Проспективні РКД	30

РКД, рандомізоване клінічне дослідження; ІОХВ, інфекція на місці післяопераційної рани

У довгостроковому ретроспективному дослідженні 65 пацієнтів, у яких використовували прості касетні кульки (OsteoSet-T, Wright Medical [тепер MicroPort], Мемфіс, штат Теннессі) в лікуванні хронічного остеомієліту, не спостерігали істотних відмінностей у рівнях загоєння з гранулами CaS (80 % загоєння) і самоочищенням (60 % загоєння) за середнього періоду спостереження в 75 місяців [9]. Проте у підгрупі 39 пацієнтів із медулярним остеомієлітом і нормальною імунною системою (17 пацієнтів із дебридментом і CaS і 22 пацієнтів лише з обстеженням) різниця у швидкості загоєння була статистично значуща на користь використання CaS-гранул і дебридменту (p <0,05) [9]. У більшій ретроспективній серії зі 193 пацієнтів, які використовували гранули CaS у разі хронічного остеомієліту, швидкість ерадикації становила 90,8 % за середнього періоду спостереження в 44 місяці [10].

У ретроспективному дослідженні 27 пацієнтів із хронічним остеомієлітом, у яких використали біоактивне скло S53P4, PerOssal (біоматеріали BonAlive, Турку, Фінляндія) або суміш трикальційфосфату й демінералізованої кісткової матриці, імпрегнованої антибіотиком, не виявили різниці між групами, а показники загоєння перевищили 80 % за середнього періоду спостереження у 21 місяць [11].

У проспективному дослідженні, у якому використали Herafill (Heraeus Medical, Ганау, Німеччина), попередньо встановлений сульфат карбонату, у лікуванні остеомієліту, повідомляли про ерадикацію інфекції у 16 із 20 пацієнтів у середньому за 6 місяців спостереження [12]. Менші серії пацієнтів демонстрували послідовно вищі показники успішності [13–15].

Клінічні дослідження послідовно повідомляли, що приблизно 5–15 % пацієнтів, які отримували CaS-носії, мали серому й рідинний дренаж, але це було менше за 32 %, як повідомляли McKee зі співавторами [16]. Композитний носій, що містить CaS/гідроксиапатит, знижує виникнення стерильного дренування до 6 % [8].

Є одне рандомізоване контрольоване дослідження з використанням імпрегнованого антибіотиком керамічного носія, де гранули CaS застосовували в лікуванні хронічного остеомієліту й інфікованого незрощення зі стандартним використанням гранул ПММА, просочених антибіотиками [16]. Додатково до продемонстрованої еквівалентної швидкості ерадикації інфекції (86 % через 24 місяці спостереження) керамічні кульки набагато знизили швидкість вторинних хірургічних процедур (7 CaS проти 15 ПММА, p = 0,04), потрібних для видалення гранул ПММА й кісткової пластики.

Ferguson зі співавторами [10] описали імпрегновані тобраміцином CaS у лікуванні 195 випадків хронічного остеомієліту. Вони продемонстрували клінічну ефективність, але у 15 % випадків виявили клінічно важливу проблему розвантаження рани. Швидке розчинення простих гранул CaS призводить до серомatозної реакції.

Перипротезна інфекція суглоба

Щодо ППІ у літературі недостатньо надійних даних (таблиця 6). Комбінації цементного спейсера та CaS/фосфатного носія антибіотиків показали набагато нижчу частоту рецидивів (p <0,05) у групі, що отримувала носій (6,6 %), ніж у групі з одним цементним спейсером (16,1 %) [17].

Таблиця 2. Включені дослідження ППІ

Провідний автор	Рік	Тип дослідження	Кількість пацієнтів
Logoluso зі співавторами [18]	2016	Проспективні серії випадків	20
McPherson зі співавторами [19]	2013	Проспективні дослідження	250
Flierl зі співавторами [21]	2017	Ретроспективне	32
Kallala зі співавторами [20]	2015	Ретроспективне	15
Sakellariou зі співавторами [17]	2015	Проспективні дослідження	46

Використання CERAMENT G або CERAMENT V (Bonesupport, Лунд, Швеція) як покриття на імплантатух в інфікованих ранах показало початкову стабільність імплантату в обмеженому дослідженні 20 пацієнтів без ознак рентгенографічного розпушення через 12 місяців спостереження [18].

Найбільше ретроспективне когортне дослідження здійснили McPherson зі співавторами, описавши використання гранул CaS, імпрегнованих антибіотиками, у 250 випадках після двоетапної ортопедичної ревізії з використанням ПММА. Швидкість дренування рани в цій серії становила 3,2 % [19].

Flierl зі співавторами описали використання звичайних гранул CaS у 33 пацієнтів, які зазнали дебридменту й імплантного утримання інфікованих тотальних ендопротезувань колінного й кульшового суглоба. У літературі показники успішності були не кращі за встановлені показники успішності цієї процедури. Автори дійшли висновку, що наразі немає вказівок на використання таких засобів, бо бракує доказів їхньої ефективності й вони багато коштують [12].

Kallala зі співавторами повідомляли про 15 пацієнтів, які зазнали ревізійних процедур унаслідок ППІ із використанням мікробіологічно активних антибіотиків. Автори зауважили післяопераційну гіперкальціємію у 3 хворих (18 %); в одному випадку це потребувало лікування. Таке порушення обміну речовин пояснювали швидким розчиненням і поглинанням простих гранул CaS, які зазвичай спостерігають під час використання цього препарату. Дослідники попередили хірургів про такий потенційно небезпечний побічний ефект [20].

На сьогодні немає дослідження високого рівня доказовості, яке підтверджує, що використання абсорбувального матеріалу з антибіотиками впливає на результат хірургічного лікування пацієнтів із ППІ. Низька кількість досліджень і низький рівень доказів досліджень становлять основні обмеження. Гетерогенні когорти, великі відмінності у стані пацієнтів, коливання матеріалу, форма та спосіб введення матеріалів (попередньо встановлені або ін'єкційні), зміна використовуваних антибіотиків та дозування ускладнюють порівняння між матеріалами, тому не можна зробити переконливих висновків.

Автори: *Eivind Witso, Karan Goswami, Heinz Winkler*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи можна використати свіжозаморожений алотрансплант як носій для доставлення місцевих антибіотиків під час ревізійного ендопротезування?

Рекомендація: Нові дані свідчать, що спеціалізовані препарати, просочені антибіотиками, більш ефективні, ніж свіжозаморожені алотрансплантати, змішані з антибіотиками.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 63 %, не погодилися — 14 %, утрималися — 23 % (переважна більшість, слабкий консенсус).

Обґрунтування

Кістковий алотрансплантат є одним із реконструктивних варіантів, які можна використовувати під час ревізійного ендопротезування, однак є ризики бактеріальної колонізації через те, що алотрансплантати неваскуляризовані, а отже, непридатні для використання окремо під час лікування перипротезної інфекції суглобів (ППІ). Додавання антибіотиків до кісткового цементу — це один із методів, що потенційно можуть знизити ризик розвитку ППІ/ІОХВ. Однак іншим фактором, на який потрібно зважати в таких ситуаціях, є роль біоплівки. Формування біоплівки на поверхні імплантатів дає змогу бактеріям ухилятися від імунної системи хазяїна й послаблювати ефективність антитіл. Тому бактерії, вбудовані в біоплівку, потребують вищих концентрацій антибіотиків для елімінації, ніж їхні планктонні аналоги [1, 2].

Антибактеріальна здатність алотрансплантату помітно перевищує здатність кісткового цементу [3–5]. У кількох дослідженнях повідомляли про використання свіжозаморожених алотрансплантатів (FFA), змішаних з антибіотиками, під час ревізійної хірургії для ППІ [5–7]. Ці дослідження підтверджують використання FFA як носія антибіотиків в асептичному ревізійному ендопротезуванні й на другому етапі двоетапного ревізійного ендопротезування. Однак у таких ситуаціях до FFA можна додавати тільки антибіотики у формі порошку, що обмежує вибір антибіотиків. Інший недолік FFA стосується впливу навколишніх тканин на високі концентрації місцевих антибіотиків. Хоч деякі антибіотики (наприклад, ванкоміцин або тобраміцин) пацієнти добре переносять, однак інші виявляють шкідливий вплив на остеобласти (наприклад, ципрофлоксацин) [8–10]. Утім, FFA з сумішшю порошку антибіотиків використовували клінічно на ділянках без вираженої інфекції як ефективніший профілактичний засіб [5]. Сформовані концентрації показують вивільнення впродовж кількох днів, що здається достатнім для того, щоб уникнути бактеріальної колонізації. Однак концентрації не зберігаються протягом тривалого часового періоду, потрібного, щоб усунути хронічні інфекції, опосередковані біоплівками [11, 12].

Це зумовило розроблення спеціально підготовлених алотрансплантатів, які більш годяться для одноетапних ревізійних ендопротезувань через їхню здатність забезпечити потрібні високі концентрації антибіотиків для тривалих періодів [13, 14]. Застосування цих алотрансплантатів, імпрегнованих антибіотиками, можна вважати безпечним, а включення алотрансплантатів у кісткову тканину не погіршує стан [5, 7, 15]. Видалення кісткового мозку (тобто жирових і клітинних компонентів) у таких препаратах алотрансплантатів поліпшує безпечність алотрансплантату внаслідок імунологічних реакцій, підвищує місткість трансплантату для зберігання антибіотика і сприяє кращому включенню алотрансплантату в кістку хазяїна. Інші дослідники продемонстрували, що антибіотики, прикріплені до кісткових трансплантатів, уникають бактеріальної колонізації та утворення біоплівки, тим самим підвищуючи остеогенез та інтеграцію трансплантату й імплантату [16, 17]. Однак опублікована література з клінічного застосування таких препаратів

алотрансплантату обмежена, тому потрібні дальші дослідження, щоб визначити їхню довгострокову ефективність [18].

1.9. Підготовка операційного поля

Автори: *Rafael Tibau Olivan, Brett Levine, Michael A. Mont, Alexus M. Cooper, Maria Tibau Alberdi, Anton Khlopas, Nipun Sodhi*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи домашнє передопераційне очищення шкіри відіграє деяку роль у зменшенні частоти ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Так. Домашнє передопераційне очищення шкіри відіграє деяку роль у зменшенні частоти дальших інфекцій на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та перипротезних інфекцій суглоба (ППІ). Зокрема, доведено, що хлоргексидин глюконат (CHG) має чудові результати в запобіганні ППІ/ІОХВ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Як зазначають представники Центру з контролю за захворюваннями, передопераційне очищення шкіри антисептичним засобом може істотно зменшити кількість мікробних клітин шкіри [1, 2]. Дослідження, що вивчають цю практику та її роль у зменшенні інфекцій на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та перипротезних інфекцій суглоба (ППІ), дали суперечливі висновки. Щоб визначити корисність передопераційного очищення шкіри для запобігання ІОХВ/ППІ, потрібно зважати на ефективність і логістику практики.

Передопераційне очищення шкіри можуть виконати, використовуючи різні агенти. Garibaldi зі співавторами здійснили проспективне дослідження понад 700 пацієнтів і виявили, що показники позитивних культур інтраопераційних ран становлять 4 % для пацієнтів, які використовували хлоргексидин глюконат (ХГ), 9 % — для тих, хто використовував повідон-йод, і 14 % — для тих, хто використовував медичне мило та воду [3]. Кілька інших опублікованих досліджень підтвердили зв'язок між передопераційним душем та CHG зі зниженням загальних мікробіологічних культур на шкірі [4–8].

Використання хлоргексидину вдома перед операцією передбачає використання або 4 % розчину або 2 % упродовж різної кількості днів. Через низький рівень доказовості рекомендовано використовувати хлоргексидин, а не мило [9]. Незалежно від методології застосування ХГ може бути бактеріостатичним або бактерицидним на основі концентрації, які використовують для очищення, а його ефективність, як відомо, покращується з частотою та тривалістю використання [5, 10, 11]. Застосування зазначених висновків для профілактики ІОХВ/ППІ у пацієнтів, які зазнають ортопедичної операції, залишається нез'ясованим через суперечливі висновки в літературі.

Kapadia зі співавторами вивчили 3 717 пацієнтів, які зазнали первинного або ревізійного тотального ендопротезування колінного суглоба. Група виявила, що використання протоколу хлоргексидину було пов'язано зі зниженням відносного ризику ППІ після тотального ендопротезування колінного суглоба порівняно з пацієнтами, які не отримували протокол ХГ (0,3 % проти 1,9 %; RR = 6,3, 95 % CI — від 1,9 до 20,1; P = 0,002) [12]. Схожі результати спостерігали навіть тоді, коли дві когорти пацієнтів були стратифіковані за ризиком. Огляд сучасних документів із 2009 по 2015 рр. також показав зниження показників інфекції в разі передопераційного використання хлоргексидину [13].

Систематичний огляд Webster зі співавторами понад 10 000 пацієнтів у Кокрановській базі даних також засвідчив, що краще використати хлоргексидин, ніж не купатися взагалі. Проте використання хлоргексидинових обмивань, здається, не змінило відсоток інфекції [11]. Попри це, в огляді повідомляли про нижчий відносний ризик ІОХВ у пацієнтів, які використовували ХГ, ніж у тих, хто використовував плацебо (RR = 0,91; 95 % CI — від 0,8 до 1,40). Farber зі співавторами повідомляли про понад 3 700 випадків ТЕС, з яких у 1 891 використано тканинні серветки із двовідсотковим розчином на операційній ділянці за 1 годину до процедури [12]. Вони також не виявили відмінностей у показниках інфекції протягом однорічного спостереження за будь-якою групою.

Як описано раніше, література не може стверджувати, що домашнє передопераційне очищення шкіри відіграє роль у зменшенні розвитку ІОХВ або ППІ. Ще немає жодних звітів про негативні наслідки домашнього передопераційного очищення шкіри, а проблеми з гіперчутливістю шкіри, пов'язані з використанням ХГ, незначні [4]. Оскільки справді немає деякого потенційного збільшення (таблиця 1), здається доцільним розглянути певну форму домашнього передопераційного очищення шкіри. Ба більше, потрібні добре контрольовані дослідження, щоб насправді оцінити ефективність передопераційної ванни для шкіри. Вихідні дані щодо витрат здаються багатонадійними, але можуть бути інституційно пов'язані з потенційною чистою економією в розмірі від $ 0,78 до $ 3 100 000 000 [14]. Справжнє оцінювання вартості потрібне для того, щоб зрозуміти, чи є такий спосіб профілактики інфекцій із низьким рівнем ризику економічно ефективним і чи має він бути стандартом догляду перед будь-якою хірургічною операцією з ортопедії/ендопротезування.

Наостанок у таблиці 1 узагальнені дослідження, завершені щодо передопераційного купання у хлоргексидині та його впливу на ІОХВ/ППІ. Неоднорідність схем очищення шкіри й різні показники відповідності ускладнюють виділення передопераційної підготовки як основної детермінанти профілактики інфекції в пацієнтів, які зазнали ортопедичних операцій. З огляду на перелічені дані, важливо розуміти, що дотримання вимог завжди проблемне для цього протоколу, адже одне дослідження виявило 78 % випадків його недотримання, попри цілеспрямовані зусилля передопераційних заходів [15].

Таблиця 1. Дослідження, пов'язані з передопераційними протоколами очищення шкіри в разі ТЕС

Автори	Кількість пацієнтів	Лікування	Результати	Рівень доказів
Webster [11]	10 157 всіх операцій	Хлоргексидин, мило й без промивання	Немає доказів того, що хлоргексидин був кращий	I
Farber [16]	3 715 ТЕС ТЕКшС — 845 ХГ; 815 без ХГ ТЕКС — 1 046 ХГ; 1 009 без ХГ	2 % серветки хлоргексидину	Немає зниження інфекції на 1 год спостереження; 1,0 % проти 1,3 % загальної інфекції; ТЕКшС — 1,2 % проти 1,5 %; ТЕКС — 0,8 % проти 1,2 %	III
Chlebicki [17]	17 932 всі операції	Хлоргексидин, мило й без промивання	Немає доказів того, що хлоргексидин був кращий	III
Eiselt [18]	1463 ТЕС	2 % серветки хлоргексидину	Зменшення ІОХВ на 50,2 % (від 3,19 % до 1,59 %)	III
Johnson [19]	954 ТЕС	2 % серветки хлоргексидину	1,6 % інфекції серед невідповідних і 0 % у відповідній когорті	III
Kapadia [12]	3 844 ТЕКшС; 998 з ХГ і 2 846 без ХГ	2 % серветки хлоргексидину	Зниження рівня інфекції серветками ХГ; 0,6 % проти 1,62 %	III
Zywiel [20]	136/912 ТЕКС	2 % серветки хлоргексидину	0 % інфекції у групі ХГ проти 3,0 % у 711 інших ТЕКС	III
Wang [21]	8 787 ТЕКС (2 615 ХГ; 6 172 контролі)	Змінна	1.69 % зниження загальної інфекції, а також у пацієнтів із середнім ризиком і високим ризиком	III
Cai [22]			6 досліджень розглянули й виявили зниження ризику інфекції, ревізійної операції та тривалості перебування	III
Kapadia [23]	564 ТЕС (275 ХГ і 279 контролів)	2 % серветки хлоргексидину	ХГ із 0,4 % проти контролів із 2,9 %; немає побічних явищ — РКД	I
Kapadia [12]	3 717 первинне або ревізійне ТЕКС (991 із ХГ і 2 726 без ХГ)	2 % серветки хлоргексидину	Зниження ризику інфекції з 0,3 % проти 1,9 %, краще зниження середнього ризику порівняно з низьким ризиком	III

Автори: *James Cashman, Vasileios Nikolaou, Alexus M. Cooper*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи потрібно знімати шкіру й волосся навколо запланованого хірургічного розрізу? Якщо так, то який найкращий спосіб і час видалення?

Рекомендація: Волосся на місці хірургічного розрізу варто видалити безпосередньо перед операцією за допомогою машинок для стрижки або депіляційних кремів.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 84 %, не погодилися — 13 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Підготовка шкіри до хірургічного розрізу традиційно передбачає локалізовану передопераційну епіляцію [1]. Хоч наразі немає статистичних значень між частотою інфекцій на місці післяопераційної рани (ІОХВ) з епіляцією й без неї, її все ще використовують під час ТЕС [1–3]. Нещодавній метааналіз, який виконали Lefebvre зі співавторами, містив результати 19 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). У шести дослідженнях, включених в аналіз, порівнювали гоління без епіляції, і результати засвідчили, що видалення волосся не було пов'язане з меншим ризиком ІОХВ [3]. Інше дослідження порівнювало хімічну депіляцію без гоління, а одне дослідження порівнювало стрижку. В обох випадках у парних аналізах не помітили істотних відмінностей [3].

У Кокранівському систематичному огляді передопераційного видалення волосся 2006 року (оновлений 2011 року) проаналізовано всього 9 РКД і не виявлено помітних відмінностей у показниках ІОХВ серед пацієнтів з або без епіляції на місці розрізу перед операцією. Варто зазначити, що дослідники визнали, що порівняння було недостатньо [2, 4]. Попри суперечливі докази щодо того, чи варто усунути волосся перед операцією, є обґрунтована практика, на яку потрібно зважати. Вважають, що депіляція — це запобіжний захід, покликаний зменшити ризик потрапляння волосся у відкриту рану під час процедури. До потенційно несприятливих наслідків зараження волосся на місці розрізу зараховують реакції тканин на стороннє тіло після механічного подразнення під час процесу загоєння рани та інфекцій [5].

Методи депіляції навколо запланованого хірургічного розрізу включають гоління, стрижку й хімічне видалення. У 2011 році Tanner зі співавторами оновили Кокранівський огляд, опублікований 2006 року. Усього вони виявили 11 рандомізованих контрольованих досліджень, пов'язаних з видаленням волосся до операції. Метааналіз засвідчив, що електричні ножиці та креми для депіляції пов'язані з нижчими показниками ІОХВ, ніж голінням із бритвеним лезом [2]. Ці результати пов'язані з мікротравмою, завданою шкірі під час гоління, створюваною згодом як вогнище для бактеріальних колонізацій і дальших ІОХВ [6, 7]. Хімічна епіляція становить альтернативу стрижці, однак є суперечливі докази його ефективності. Lefebvre зі співавторами довели, що хімічна депіляція була пов'язана з меншою кількістю ІОХВ порівняно з голінням. У цьому дослідженні непряме порівняння зі стрижкою не виявило помітних відмінностей від хімічної депіляції [3]. Збільшення тривалості часу до завершення хімічної депіляції, а також потенційний ризик для хімічного подразнення шкіри робить її використання менш вигідним [1–3, 8]. У світлі цих висновків рекомендують завершувати депіляцію волосся за допомогою електричного кліпера [5, 9]. Вибір стрижки підкріплений результатами РКТ з досліджень Cruse та Foord, Alexander зі співавторами, Balthazar зі співавторами, Ko зі співавторами та Taylor і Tanner [9–13].

Відповідно до висновків попереднього Міжнародного консенсусного засідання у поточній літературі немає доказів, що підтримують оптимальний час для видалення волосся [14]. Alexander зі співавторами досліджували видалення волосся напередодні й уранці перед операцією внаслідок різних хірургічних дисциплін, використовуючи як гоління, так і стрижку. За винятком абсцесів стібків,

показники були найнижчі в ранковій групі кліпера (при розряді, x2 = 4,894, p <0,027; через 30 днів, 2 = 7,439, p <0,006) [9]. У РКД 798 пацієнтів, які зазнали операції на хребті, Celik і Kara виявили, що гоління (з бритвою) місця розрізу безпосередньо перед хірургічною операцією на хребті може збільшити швидкість післяопераційних інфекцій, ніж не гоління взагалі [15]. Згідно з метааналізом мережі 19 рандомізованих контрольних досліджень, виконаних Lefebvre зі співавторами, відмінності в результатах, що ґрунтуються на термінах депіляції, не були достатньо статистично значущі, щоб зробити висновок, коли волосся потрібно видалити до операції [3]. Якщо волосся видаляють до операції, цю процедуру мають завершити якомога ближче до часу операції хірургічна команда або навчений медсестринський персонал [1, 3, 6–9, 14]. Хоча загалом немає досліджень, типових для довкілля, у якому має відбуватися передопераційна епіляція, рекомендують, щоб вона відбувалася поза операційною кімнатою, якщо це можливо [5, 14, 16].

З огляду на наявні публікації, бажано отримати остаточні докази, щоб диктувати практику депіляції волосся з більшою статистичною значущістю. Зважаючи на встановлене в літературі, рекомендують видаляти волосся на місці розрізу з кремом для депіляції або стрижкою незадовго до операції або поза операційною. Цією практики варто дотримуватися через необхідність, а не зазвичай. Якщо волосся навколо ділянки хірургічного розрізу не перешкоджає операції, його не потрібно видаляти через потенційну небезпеку забруднення шкіри й рани.

Автори: *Majd Tarabichi, Antonia F. Chen, Javad Parvizi*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи відіграє додаткове очищення шкіри після розміщення хірургічних серветок роль у зниженні частоти ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Повторне очищення шкіри після розміщення хірургічних серветок може зменшити бактеріальну колонізацію й частоту виникнення дальших поверхневих ІОХВ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 74 %, не погодилися — 15 %, утрималися — 11 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Профілактика інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) — це багатогранне зусилля. Серед безлічі заходів, ужитих, щоб знизити частоту виникнення ІОХВ, очищення операційної ділянки з використанням розчину повідон-йоду або хлоргексидину перед розрізом вважають звичайною практикою, оскільки вважають, що цей метод знижує бактеріальне навантаження на місці операції [1–3]. Зазвичай хірургічну ділянку покривають серветками після нанесення очисного розчину. Дослідники висунули припущення, що бактерії можуть бути повторно введені на операційну ділянку під час драпування [4]. Є ціла низка механізмів, за допомогою яких, як вважають, це відбувається, зокрема відривання серветок, забруднення кінчиків хірургічних рукавичок, контакт шкіри з нестерильним матеріалом і/або скидання частинок у повітрі з кімнатного повітря на хірургічний інструмент і ділянку [5–7]. Отже, повторне очищення шкіри після нанесення

серветок запропонували як спосіб запобігання забрудненню місця операції до початку процедури.

Як нам відомо, виконали одне проспективне дослідження з оцінкою ефективності другого очищення шкіри після застосування хірургічних серветок. В одноцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні Morrison зі співавторами порівняли два протоколи очищення шкіри в 600 пацієнтів, які зазнали тотального ендопротезування суглобів. Контрольна рука зазнала одноразового очищення, зробленого з розміщенням хірургічних простирадл і використанням комбінації 7,5 % повідон-йоду, 75 % ізопропілового спирту та 10 % йодної фарби. Рука втручання мала аналогічний протокол із дальшим другим очищенням шкіри йодом та ізопропіловим спиртом після розміщення хірургічних простирадл. Там були набагато нижчі показники поверхневих ІОХВ у групі втручання (6,5 проти 1,8 %) [43].

Отже, на підставі одного проспективного дослідження вважаємо, що очищення шкіри після застосування хірургічних серветок може зменшити біонавантаження на шкіру та знизити частоту дальших поверхневих ІОХВ. Проте потрібні додаткові докази, щоб визначити, чи справді повторне очищення шкіри після драпування знижує частоту ІОХВ/ППІ.

Автори: *Ernesto Guerra, John David Blaha, Hossain Shahcheraghi, Petri Virolainen, Alexus M. Cooper, Jorge Nuñez, Toni Fraguas*

ЗАПИТАННЯ 4: Яка передопераційна підготовка шкіри найефективніше знижує ризик виникнення ІОХВ/ППІ у пацієнтів, що зазнають ортопедичних процедур?

Рекомендація: Мабуть, немає відмінностей між різними препаратами для підготовки шкіри (глюконат хлоргексидину й повідон-йод), якщо ізопропіловий спирт є частиною препарату.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Препарати для підготовки шкіри відіграють важливу роль у зниженні ризику хірургічних інфекцій (ІОХВ) для пацієнтів, що зазнають хірургічних процедур. Мікроорганізми, які виявляють у шкірній флорі, уражені антисептичними розчинами, включають види *Staphylococci*, *Diphtheroid*, *Pseudomonas* і *Propionibacterium*, які можуть призвести до шкідливих інфекцій, якщо їм дозволено розмножуватися [1]. Відповідно до рекомендацій Центру з контролю за захворюваннями, кількість зазначених резидентних організмів і бактерій потрібно зменшити на поверхні шкіри бактерицидним антисептиком перед операцією [1]. Ідеальний розчин для підготовки шкіри має працювати швидко, а також запобігати зростанню патогенних мікроорганізмів протягом щонайменше 6 годин після нанесення [2]. Доступні розчини для підготовки шкіри, використовувані до операції для профілактики ІОХВ, містять йод повакрилекс та ізопропіловий спирт, повідон-йод (ПЙ) і хлоргексидин глюконат (ХГ) та ізопропіловий спирт [3, 4].

У дослідженні забруднених верхніх відділів шлунково-кишкового тракту або гепатобіліарно-панкреатичної відкритої хірургії в період між 2011 і 2014 роками пацієнти були випадковим чином розділені на ХГ або ПЙ та ізопропіловий спирт. Дослідники не виявили відмінностей між антисептиками ХГ і ППІ для профілактики ІОХВ [5]. Крім того, Savage зі співавторами виявили, що ХГ так само ефективний у підготовці шкіри для хірургії поперекового відділу хребта порівняно з ПЙ [6].

Усупереч цим висновкам, дослідження показали, що ХГ — це сильніший агент, ніж йодний повакрилекс та ізопропіловий спирт і/або ПЙ. Saltzman зі співавторами виявили, що ХГ та ізопропіловий спирт ефективніші, ніж йодофори, ізопропіловий спирт та ПЙ у разі операції на плечі [7]. Використання ХГ очевидно підтримане в дослідженні, що виконали Darouiche зі співавторами, у якому порівнювали 2 % ХГ у суміші із 70 % ізопропілового спирту з 10 % ПЙ у чистих забруднених ранах і виявили перевагу першого розчину у зниженні ІОХВ [8]. Потенційним поясненням цих результатів є те, що ХГ має високу антибактеріальну активність, сильну спорідненість до зв'язування зі шкірою і тривалу залишкову дію [9]. Однак важливо зазначити, що ХГ в останньому дослідженні поєднували зі спиртом, тоді як ПЙ мав водний розчин. Отже, у дослідженнях порівняли два агенти (спирт плюс ХГ) з одним.

На практиці ХГ частіше доставляють у розчині на основі спирту, на відміну від ПЙ, який зазвичай є водним розчином. Згодом виникають суперечки щодо того, чи наявність спиртового розчину ХГ призвела до упередженості в результатах дослідження, що встановлює його перевагу над ПЙ [10]. У попередньому дослідженні Hakkarainen зі співавторами не виявили жодних унікальних ефектів ізопропілового спирту, можливо, анулюючи цей аргумент [11]. Зараз виконують тривале кластерне рандомізоване дослідження в пацієнтів, які зазнали ТЕКшС або ТЕС, і порівнюють ефективність 0,5 % ХГ у 70 % спирті із 10 % ПЙ у 70 % спирту [12]. Результати цього дослідження можуть допомогти з'ясувати роль алкоголю в ефективності ХГ та інших препінгових агентів шкіри.

Дальші розбіжності у виборі оптимального розчину для очищення шкіри можна знайти в Кокранівському огляді від Dumville зі співавторами про антисептики шкіри із критичним оцінюванням опублікованих статей з критичним аналізом опублікованих розвідок [1]. Цей огляд продемонстрував:

Немає статистично значущих відмінностей між препаратом шкіри з ПЙ та милом із дальшою метильованою спиртовою фарбою.

Немає різниці між 7,5 % водним повідон-йодом та 10 % спиртом і ХГ у 70 % спиртової фарби.

0,5 % хлоргексидину в метильованому спирті знизив ризик ІОХВ порівняно з ПЙ у спирті (одне дослідження виконали лише за поганого повідомлення подробиць).

Не було істотних відмінностей у кількості ІОХВ під час порівняння водних і спиртових розчинів для шкірних препаратів.

Зважаючи на суперечливі висновки з раніше згаданих досліджень, а також результати, які отримали Segal і Anderson, Pinhiero зі співавторами, Та Swenson зі співавторами, ідеальне рішення для оброблення шкіри ще не визначене [8, 13]. Сучасна література не має доказів, що підтримують використання одного рішення над іншим у профілактиці ІОХВ, але є загальний консенсус, що розчин

для підготовки шкіри має містити спирт, що випливає з рекомендацій Центру з контролю за хворобами, Міжнародної групи з питань консенсусу й раніше опублікованих досліджень [2, 3, 5].

Автори: Gilberto Lara Cotacio, Joshua Bingham

ЗАПИТАННЯ 5: Чи знижує хірургічна підготовка шкіри на всій кінцівки, а не на частині кінцівки частоту ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Хірургічна підготовка шкіри всієї кінцівки може потенційно знизити ризик інфекцій на місці післяопераційної рани (ІОХВ) та/або перипротезної інфекції суглоба (ППІ), зменшуючи ризик забруднення, пов'язаного з частковою підготовкою кінцівки. Попри обмежені дані, ми рекомендуємо хірургічну підготовку шкіри всієї кінцівки, адже є ймовірність забруднення частково підготовленої шкіри кінцівки.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 84 %, не погодилися — 12 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Інфекції на місці післяопераційної рани (ІОХВ) і перипротезні інфекції суглоба (ППІ) можуть бути руйнівними й дорогими ускладненнями, пов'язаними із суглобовим ендопротезуванням [1–3]. Множинні змінні пов'язані з ІОХВ та ППІ, тому великі дослідження були спрямовані на зниження частоти інфекцій із використанням профілактичних антибіотиків, використання ламінарного потоку, різних рішень для підготовки шкіри, медичної оптимізації факторів ризику пацієнтів, відповідних стерильних методів тощо [4–9]. Однак є небагато літератури щодо часткової підготовки шкіри кінцівок.

Під час операції багато зусиль витрачають на стерильну техніку, готуючи та драпуючи операційну кінцівку, щоб створити стерильне хірургічне середовище і спробувати знизити ризик виникнення ІОХВ і ППІ [10]. Часто методи хірургічного драпування ґрунтуються на досвіді й уподобаннях хірурга, а не на наукових доказах. Неправильні методи драпування можуть забезпечити ймовірне забруднення хірургічного поля [11]. Однією з поширених практик драпування кінцівок є накладання непроникної складки на непідготовлену ногу, а не підготовку всієї кінцівки.

Є два потенційні джерела забруднення, пов'язані з частковим обробленням шкіри кінцівок: (1) потенційне бактеріальне забруднення через трикотаж і (2) проксимальна бактеріальна міграція в разі застосування стерильного трикотажу на непідготовленій нозі.

Хоч літературу обмежено, кілька невеликих досліджень оцінювали часткову й цілу підготовку шкіри кінцівки, надавши суперечливі висновки. Bloome зі співавторами оцінювали потенційне проникнення бактерій за допомогою непроникної складки на непідготовленій нозі [12]. З 20 дібраних зразків тільки у двох зросла одна КУО коагулазонегативних стафілококів. Ґрунтуючись на цих висновках, автори дійшли висновку, що непідготовлена стопа навряд чи буде значним

джерелом забруднення, а отже, дезінфікувати іпсилатеральну стопу розчином для підготовки шкіри не потрібно.

Два інші дослідження використовували або флуоресцентний порошок, або непатогенний флуоресцентний штам *Escherichia coli* як контамінаційний сурогат, щоб оцінити проксимальну міграцію бактерій від застосування стерильного трикотажу на непідготовленій нозі [13, 14]. В обох дослідженнях більшість пацієнтів із непідготовленою ногою мали велику проксимальну міграцію будь-якої флуоресцентної речовини. Автори обох цих досліджень дійшли висновку, що накладання стерильної трикотажної тканини на непідготовлену ногу може стати джерелом проксимальної міграції бактерій, а отже, потенційного ризику забруднення хірургічного поля.

Ми пропонуємо, щоб хірургічне оброблення шкіри охоплювало всю кінцівку, адже мета цієї процедури — максимально знизити мікробне навантаження на шкіру пацієнта. Підготовлені ділянки шкіри мають поширюватися на чималу ділянку, щоб охопити потенційне зміщення фенестрації драпування, розширення розрізу, можливість додаткових розрізів і всі потенційні місця зливання. Попри наші знання про протимікробну активність багатьох антисептичних агентів і методів їхнього нанесення, найкращий підхід до підготовки хірургічної ділянки все ще залишається нез'ясованим, тому потрібні дальші високоякісні дослідження.

Автори: *Gilberto Lara Cotacio, Lucian Bogdan Solomon, Yolandi Starczak, Gerald J. Akins, Ianiv Klaber*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи впливає хірургічна підготовка шкіри (із проксимальної операційної ділянки кінцівки або дистальної ділянки кінцівки) на частоту ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Хоч немає підтвердних доказів, ми рекомендуємо почати підготовку шкіри з місця хірургічного розрізу й рухатися до периферії. Зазвичай підготовку шкіри мають виконувати від менш забрудненої до більш забрудненої ділянки. У разі дренування ділянки навколо пазухи її потрібно підготувати наприкінці процесу підготовки.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 95 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 2 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Хірургічна підготовка шкіри є одним із численних кроків, реалізованих, щоб мінімізувати інфекції після хірургічних втручань [1]. Різні методи й антисептичні розчини наразі використовують з доведеною ефективністю проти низки агентів. Підготовка шкіри полягає в застосуванні антисептичного розчину до операційної ділянки та прилеглих територій. Найчастіше використовують такі антисептики, як спиртові розчини хлоргексидину або повідон-йоду [2].

Цей процес потребує певного механічного впливу (тертя), щоб видалити мертву шкіру й бактерії з поверхні хірургічного поля, тим самим зменшуючи кількість життєздатних бактерій.

Попри брак досліджень, що стосуються конкретного зазначеного питання, приступні огляди, які рекомендують, щоб готувати шкіру починали на місці розрізу і йшли до периферії [3–5]. Деякі дослідники рекомендують використовувати концентричні кола. Зазвичай стверджують, що процес має бути спрямований із менш забруднених територій, як-от нога, пах або нестерильне драпування, що вкриває джгут [4, 6, 7]. Важливо, наприклад, підготувати коліно в повному згинанні й повному розгинанні, адже це може підвищити здатність мати ретельне покриття передбачуваних стерильних хірургічних ділянок поверхні [8].

Показники тертя (сила, застосована проти шкіри із пристроєм, просоченим антисептичною рідиною), впливу на кожну ділянку й напрямок не вказані в жодних наявних рекомендаціях. Однак відомо, що потрібно достатньо часу, щоб антисептичний розчин діяв на операційній ділянці, даючи змогу максимально усунути мікроорганізми [9]. Антисептичні агенти мають різний час дії, тому рекомендують дотримуватися інструкцій виробника для кожного конкретного антисептика [10].

Оскільки немає конкретних досліджень щодо цього питання, рекомендуємо звернути особливу увагу на підготовку операційної ділянки. Її потрібно починати з місця хірургічного розрізу, а потім іти на периферію. Також доцільно запобігати контакту губки з більш забрудненими ділянками, які потенційно можуть знову перенести бактерії на операційну ділянку.

Автори: *Gary Hooper, Arjun Saxena, Richard Kyte, David Kieser, Michael Wyatt, Andrew Beswick*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи впливає тип використовуваного хірургічного простирадла (одноразове проти неодноразове використання) на ризик дальших ІОХВ/ППІ у пацієнтів, що зазнають ортопедичної операції?

Рекомендація: Невідомо. Дані неортопедичних процедур дають змогу припустити, що одноразові простирадла протистоять проникненню бактерій і знижують ризик дальших ІОХВ. Непроникні бар'єри потрібно використовувати незалежно від того, використовують одноразові чи неодноразові простирадла.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 7 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Хірургічні простирадла діють як бар'єр, що запобігає забрудненню операційного поля під час процедури. Їх використовують, щоб ізолювати підготовлене хірургічне поле від нестерильної, неопераційної ділянки. Багаторазові простирадла виготовляють із тканого матеріалу, відмиваючи та стерилізуючи їх між процедурами. Навпаки, одноразові простирадла зазвичай виготовляють із нетканого матеріалу та утилізують їх після кожної операції. Різні фізичні властивості простирадл та операційних умов можуть впливати на бактеріальну проникність простирадл. Наприклад, відомо, що бактеріальний прохід збільшується, коли простирадла просякнуті нормальним фізіологічним розчином або кров'ю [1, 2]. Доведено, що одноразові простирадла знижують швидкість бактеріального проникнення,

навіть якщо їх намочують нормальним фізіологічним розчином; однак це знижене бактеріальне передання не чітко вказує на зменшення ризику ІОХВ/ППІ [3, 4].

Ми здійснили систематичний огляд, використовуючи бази даних «PUBMED», «Medline», «Web of Science», «Embase», «Google Scholar» і бібліотеку досліджень Cochrane англійською мовою, використавши журнали, статті та матеріали конференцій. На жаль, маємо небагато досліджень, що стосуються саме ортопедичної хірургії на цю тему.

Рандомізовані контрольовані дослідження в кардіохірургії й загальній хірургії не засвідчили статистично значущих відмінностей у показниках інфекції між двома типами простирадел [5, 6]. Однак інше проспективне рандомізоване дослідження 102 реконструктивних операцій на грудях продемонструвало статистично значущу нижчу частоту інфекції через 30 днів після операції в когорті з одноразовими простирадлами (0 проти 12 %) [7]. Сучасна література на цю тему непереконлива, і немає жодних досліджень, у яких вивчали б пацієнтів з ортопедичною або хірургічною операцією; майбутні дослідження мають бути зосереджені саме на цій темі.

Автори: *Timothy L. Tan, Kirill Gromov, Soeren Overgaard*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи зменшує використання інцизних плівок захворюваність на ІОХВ/ППІ? Чи є різниця в ефективності між такими плівками?

Рекомендація: Є дані, які свідчать, що інцизні плівки знижують бактеріальну колонізацію операційної ділянки. Хоч бактеріальна колонізація розрізу може призводити до розвитку ІОХВ/ППІ, немає літератури, яка продемонструвала б, що використання таких плівок призводить до клінічних відмінностей у частоті розвитку ППІ. Багато хірургів вважають за краще використовувати інцизні плівки, щоб фізично ізолювати стерильні зони від нестерильних і запобігти міграції під час процедури.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Інцизну плівку як адгезивний матеріал наносять на шкіру навколо розрізу. Хірурги використовують її, щоб потенційно знизити реколонізацію операційної ділянки за допомогою флори хазяїна, що може захистити пацієнта від дальших інфекцій. Важливо розрізняти антибактеріальні й непросочені інцизні плівки, оскільки використання протимікробного засобу у плівці може по-різному впливати на ступінь забруднення розрізу й колонізації, однак, на жаль, у літературі не зважають на такі розбіжності. Адгезивний бар'єр зазвичай містить антибактеріальний матеріал, наприклад йод, який наносять перед розрізом [1–3]. Обґрунтування цієї практики полягає в тому, що використання інцизної плівки у формі надрізу, додатково до звичайної підготовки шкіри, може зменшити розмноження бактерій на шкірі і стати фізичним бар'єром, який блокуватиме переміщення реколонізувальних бактерій зі шкіри, що прилягає до операційної

ділянці, у хірургічне поле. Це може знижувати частоту дальших інфекцій на місці післяопераційної рани (ІОХВ)/перипротезної інфекції суглоба (ППІ). Однак важливо зазначити, що використання інцизної плівки замість дезінфекції й підготовки шкіри не рекомендоване [4].

Хоч багато хірургів регулярно використовують інцизні плівки, є обмежена кількість доказів на користь того, що ці плівки знижують частоту виникнення прямих бактеріальних уражень. Кілька асоціацій не підтримують їхнє звичайне використання. Недавні рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я з профілактики ІОХВ не мали жодних доказів на підтримку використання інцизних плівок під час операції, тому їх не рекомендують застосовувати; проте жодного з досліджень, які лягли в основу такої рекомендації, не було в ортопедичній хірургії [5, 6].

Кілька досліджень показали, що просочені інцизні плівки знижують бактеріальну колонізацію. Rezapoor зі співавторами виявили у проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні 101 пацієнта, який зазнав операції зі збереження стегна, що 12,0 % розрізів з адгезивними серветками, просоченими йодом, і 27,4 % без адгезивних серветок були позитивні для бактеріальної колонізації [7]. Крім того, у пацієнтів без адгезивних серветок набагато вища ймовірність бактерій у розрізі під час закриття шкіри й під час усієї операції. Fairclough зі співавторами виявили, що 122 пацієнти, які зазнали операції з приводу гострого перелому стегна з просоченими йодофорними простирадлами, накладеними за 24 години до процедури, мали нижчий рівень забруднення рани з 15 до 1,6 %, ніж пацієнти без них [8]. Натомість у деяких дослідженнях також не виявлено відмінностей у показниках бактеріального забруднення у разі використання клейких серветок. Chiu зі співавторами не помітили відмінностей у рівні забруднення рани у 120 пацієнтів із переломом стегна без швів [9], тоді як рандомізоване контрольоване кардіохірургічне дослідження, у якому порівнювали використання простирадл, показало більш ранній і більш бактеріальне забруднення після використання швів [10].

Хоч є деякі свідчення щодо того, що бактеріальне забруднення зменшується в разі використання просочених інцизних плівок у неортопедичній хірургії, немає жодних доказів, що такі плівки значно знижують рівень інфекції. Імовірно, що більшість цих досліджень недостатньо розвинені через відносну нечастотність ППІ або ІОХВ. У нещодавньому Кокранівському огляді 3 082 пацієнтів Webster зі співавторами виявили, що в більшої частини пацієнтів розвинулася інфекція на місці післяопераційної рани з пластиковими плівками, на відміну від пацієнтів, у яких плівки не використовували (p = 0,03) [1]. Однак під час використання просочених йодофором плівок відмінностей не виявлено (1,03, 95 % ДІ — від 0,06 до 1,55, p = 0,89).

Потрібні дослідження, які оцінюють вплив просочених йодом інцизних плівок на частоту інфекцій у разі тотального ендопротезування кульшового та колінного суглоба, адже жодних клінічних досліджень цієї проблеми наразі немає.

Автори: Anil Gambhir, Gustavo Sayago, Arjun Saxena

ЗАПИТАННЯ 9: Чи впливає використання тканої або непроникної панчохи навколо щиколотки та кінцівки на частоту дальших ІОХВ/ППІ у пацієнтів, що зазнають ортопедичних процедур?

Рекомендація: Оскільки немає доказів, ми пропонуємо завжди використовувати панчохи, щоб вкрити непідготовлену шкіру й запобігти потенційному забрудненню операційного поля. Непроникні панчохи можуть бути стійкіші до проникнення під час операції.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Вважають, що бактерії засівають хірургічні рани через повітряний шлях або через пряме забруднення природною флорою пацієнта. Флора шкіри є загальним джерелом інфекцій, тому відповідні протимікробні препарати шкіри мають велике значення в хірургії. Одним із поширених джерел забруднення є стопа. Непроникна панчоха утворює непроникний бар'єр, тому її використовують, щоб захистити хірургічну ділянку від бактеріального забруднення. Це особливо важливо, бо ноги часто тримають та обробляють хірурги й асистенти під час ендопротезування кульшового та колінного суглоба.

Інша проблема полягає в тому, чи використовують панчохи на підготовленій або непідготовленій нозі. У 2012 році Boekel зі співавторами експериментально використовували флуоресцентний ультрафіолетовий порошок на волонтерах і порівнювали контамінацію порошком поблизу хірургічної ділянки з контамінацією нижньої частини колінного суглоба. Нога не була підготовлена, і була дезінфікована лише операційна ділянка. Дослідники помітили велике проксимальне поширення порошку до 71,8 % у групі колінного суглоба. Найважливішим висновком із цього дослідження було те, що разом із підготовкою ніг варто використовувати спеціальне покриття [2].

Цю роботу додатково перевірили Marvil зі співавторами 2014 року, коли непатогенні *E. coli* наносили на ноги й порівнювали оброблену хлоргексидином і непідготовлену ногу з непроникною панчохою до середини стегна. Оцінювали бактеріальне забруднення на різних ділянках, включно зі стопами, щиколотками. У непідготовленій групі стопи були виявлені великі забруднення, тоді як жодне місце в підготовленій групі жодних забруднень не мало. Перевагою цього дослідження стало те, що група використовувала непатогенний організм замість порошку, який, можливо, мав різні адгезивні характеристики [3].

У своєму нещодавньому огляді 2016 року Ratto зі співавторами поставили під сумнів роль стерильних панчіх у профілактиці ППІ [4]. Далі автори підкреслювали актуальність численних передопераційних, інтраопераційних та післяопераційних факторів, які можуть мати вищий вплив на причину глибокої інфекції. У дослідженні 2014 року про забруднення рукавичок, яке виконали Makki зі співавторами, встановлено, що жодного випадку забруднення рукавичками не відбувалося під час підготовки за участі асистента, який тримав ногу пацієнта [5]. Натомість сама процедура драпування призвела до максимальних випадків зараження, особливо під час хірургії стегна. Отже, інші аспекти драпування потенційно можуть спричиняти більше занепокоєння, ніж використовуваний тип білизни.

Розділ 2. Діагностика

2.1. Визначення термінів

Автори: *Marjan Wouthuyzen-Bakker, Alex Soriano, Jeppe Lange*

ЗАПИТАННЯ 1: Який часовий інтервал рекомендують, щоб розмежувати гостру та хронічну перипротезну інфекцію суглоба (4 тижні, 90 днів тощо)?

Рекомендація: Немає часового інтервалу, який розмежовує гостру та хронічну перипротезну інфекцію. Історія інфекції — це тривалість від її початку до хронізації. Хірургічне лікування пацієнтів з інфекцією не має спиратися лише на тривалість симптомів або час від імплантування протеза. Також варто розглянути інші фактори, зокрема стабільність імплантатів, наявність синусового тракту, вірулентність інфекційного організму та загальний стан здоров'я пацієнта. Важливо зазначити, що ефективність хірургічного втручання, що передбачає відновлення протеза, нижча через чотири тижні після ендопротезування та/або початку симптомів інфекції.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 84 %, не погодилися — 15 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Відповідно до словника «Oxford Advanced Learner», термін «гострий» щодо хвороби визначають як «такий, що швидко переходить у найтяжчу або критичну стадію», а термін «хронічний» як «такий, що триває довго або відбувається постійно». У разі гострої перипротезної інфекції її можна класифікувати як раптовий початок дошкульного болю в суглобах і/або підпухлості в разі попередньої безсимптомної перипротезної інфекції суглоба, а в разі хронічного захворювання — як наявність легкого або помірного болю, точний початок якого складно встановити. На нашу думку, це найточніше визначення, щоб відрізнити гострі перипротезні інфекції від хронічних і відбити вірулентність мікроорганізму чи мікроорганізмів, що спричиняють інфекцію. Причина, через яку певний часовий інтервал згодом введений у світ ППІ, щоб відмежувати гостру інфекцію від хронічної, переважно ґрунтувалася на клінічних підставах для виявлення пацієнтів із високим і низьким ступенем успішності лікування за допомогою антибіотиків та утримання імплантату (DAIR) [1–15].

Одним із факторів, пов'язаних з невдачею в утриманні імплантату, є наявність зрілої біоплівки, у якій бактерії не реагують на лікування антибіотиками через множинні фенотипові й генотипові зміни [16, 17]. У такому стані ППІ

можна вилікувати тільки антибіотиками, не видаляючи імплантат. У який часовий період біоплівка досягає зрілості, не зрозуміло. Дослідження in vitro показують, що біоплівка починає формуватися впродовж кількох годин після інокуляції бактерій [18], але ці експерименти виконують в «оптимальних» умовах для зростання бактерій і вони не охоплюють усієї складності середовища хазяїна й захисного ефекту його імунної системи [19]. Carli зі співавторами спостерігали на моделі миші з проксимальною інфекцією імплантату великогомілкової кістки за допомогою оригінального вихідного бактеріального інокулята (3 × 105 КУО), що біоплівка виявляє себе через два тижні ін'єкції, але поширюється й укривається фібринозною тканиною й кількома клітинами-хазяїнами через шість тижнів [20]. Нещодавня мишача модель перипротезної інфекції колінного суглоба з використанням малоінфекційного інокулята *S. aureus* (103 КУО), схожого на очікуваний інокулят під час операції [21], показала, що після двотижневого періоду інкубації комбінації антибіотиків, включно з ріфампіном, можуть викорінити інфекцію [22]. Ці дослідження показують, що зріла біоплівка розвивається впродовж двох-шести тижнів. Однак процес утворення біоплівок сильно різниться серед бактеріальних видів, інокулята й хазяїна [23, 24]. Відповідно продемонстровано, що ефективність DAIR у разі гострих інфекцій найвища, коли DAIR виконують якомога швидше після виникнення симптомів [25–36]. Крім того, важливо зазначити, що, оскільки успіх DAIR визначений багатьма факторами, рішення про виконання цієї процедури не має ґрунтуватися виключно на тривалості симптомів і/або часі від індексної хірургії в разі гострих ППІ, але має охоплювати фактори, пов'язані з хазяїном, мікроорганізмом, який спричиняє інфекцію, і стабільністю імплантату. Через це ми пропонуємо не додавати тимчасовий інтервал у визначенні гострої та хронічної перипротезної інфекції, адже історія інфекції становить континуум від її початку до хронізації.

Автори: *Stephen Kates, Christof Wagner*

ЗАПИТАННЯ 2: Яке різниця між визначенням колонізації імплантату та інфекцією, пов'язаною з імплантацією?

Рекомендація: Колонізація — це наявність мікробіоти, що може зростати й розмножуватися, не взаємодіючи з організмом та імунною відповіддю хазяїна, а отже, уникаючи будь-якого клінічного вияву. Інфекція — це інвазія суглоба хвороботворними організмами, що призводить до взаємодії з імунною відповіддю хазяїна, спричиняючи клінічні вияви та стан хвороби.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 83 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 9 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Протягом останніх кількох років великі кошти були інвестовані в діагностування інфекції, пов'язаної з імплантатом, або перипротезної інфекції суглоба, тому дослідники пропонують численні їхні визначення [1–3]. Інфекції призводять до імунної відповіді, тому всі дефініції ґрунтуються на поєднанні клінічних досліджень, лабораторних аналізів периферичної крові й синовіальної рідини,

мікробіологічних даних, гістологічному оціненні перипротезної тканини та інтраопераційних дослідженнях. Досягнення в галузі діагностики та статистики дали змогу встановити деякі факти, що спираються на доведене визначення перипротезної інфекції.

З другого боку, дослідження колонізації перипротезного імплантату суглоба недостатні й наразі немає загальноприйнятих імплантатів для колонізації. Колонізація й інфікування — це два різні процеси. У людській флорі приблизно в 10 разів більше бактеріальних клітин, адже в організмі є людські клітини, тому всі багатоклітинні організми якоюсь мірою колонізовані зовнішніми організмами. Людський мікробіом являє собою сукупність усіх мікроорганізмів, що живуть, контактуючи з людським тілом. Мікробіом і хазяїн утворюють складний зв'язок, де мікроорганізми можуть давати симбіотичні переваги хазяїнові в багатьох ключових аспектах життя [4]. Однак дефекти в регуляторних ланках взаємодії хазяїна та мікробіому можуть порушити ці симбіотичні відносини, сприяючи захворювання [5]. Різниця між інфікуванням і колонізацією часто є лише найменшою обставиною. Непатогенні організми можуть ставати патогенними з огляду на конкретні умови, тому навіть найотруйніший організм потребує певних обставин для того, що виникла компрометаційна інфекція.

Аналіз із використанням секвенування наступного покоління (NGS) поліпшив розуміння мікробіому [6, 7]. Нещодавні дослідження свідчать про наявність мікробіому в асептичній глибокій тканині [7–9]. Це дивовижне відкриття, оскільки передбачає, що мікроорганізми можуть інфікувати органи, які раніше вважали стерильними, адже вони не контактують із зовнішнім світом. У нещодавньому дослідженні, яке використовує NGS, мікроорганізм був ідентифікований у 6 із 17 пацієнтів, що зазнають первинного ендопротезування, без клінічних або лабораторних доказів інфекції [10]. В іншому недавньому дослідженні часто ідентифікували множинні організми в інфікованому зразку, однак є запитання, чи ці інфекції виникли внаслідок одного домінантного організму або кількох патогенних організмів [11]. Це спричиняє особливу заклопотаність, якщо зважати на те, що більшість пацієнтів, у яких не лікують інфекцію, заражені різними організмами [12, 13].

Оскільки ми створюємо нові поєднання, прагнучи усунути перипротезну інфекцію суглоба, то маємо також розглянути нові й взаємовиключні способи співіснування з мікробною флорою довкілля. Нові молекулярні методи виявлення мікроорганізму дають вичерпну інформацію про мікроорганізми, що інфікують суглоб, і в такий спосіб допомагають краще розуміти колонізацію.

Автори: *Jeffey Lange, Jesse Otero, Paul Lichstein, Jacob M. Elkins*

ЗАПИТАННЯ 3: Яке визначення синусного тракту (нориця)?

Рекомендація: Синусний тракт можна схарактеризувати як: (1) патологічний канал у м'яких тканинах між протезом суглоба й зовнішнім середовищем, який точно або вірогідно колонізований бактеріями; (2) його наявність може підтвердити безпосередня візуалізація протеза, фістулографія, УЗД, КТ або МРТ.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Наявність синусного тракту, пов'язаного з ТЕС, є одним із двох основних критеріїв для діагностики ППІ [1]. Тому визначення синусного тракту має важливі наслідки для відповідного діагнозу й лікування перипротезної інфекції суглоба. Цікаво, що в літературі мало інформації, яка визначає характеристики перипротезного синусного тракту. У багатьох дослідженнях обговорюють наявність і дальше хірургічне лікування синусних трактів у разі ТЕКС і ТЕКшС, але не забезпечують послідовних або докладних описів шкірної патології. З огляду на брак інформації й доказів, важливо розробити всебічний і стандартизований метод, щоб характеризувати синусний тракт м'яких тканин, який оточує ендопротез.

Синусний тракт — це ненормальний канал, що з'єднує порожнину, вкриту грануляційною тканиною, з поверхнею епітелію [2]. Хоч фістула й синусний тракт — це технічно окремі об'єкти, причому перша становить ненормальний канал між двома епітеліалізованими порожнинами [2], їх часто групують.

З огляду на взаємозв'язок між інфекцією й розвитком синусного тракту й навпаки, не дивно, що є велика кількість згадок про синусний тракт у медичній історії. Фактично ймовірний опис синусного тракту, вторинного щодо хронічної плечової інфекції й остеомієліту, наявний на папірусі Едвіна-Сміта [3], найстарішому хірургічному трактаті. Через століття Гіппократ [4] надав різні описи синусних трактів та фістул і багато варіантів їхнього лікування, зокрема й актуальні нині оральні та хірургічні методи.

Утім, найважливіша з історичних згадок синусного тракту походить із хірургічного трактату Річарда Вайсмена 1686 року [5]. У розділі під назвою «Фістули» в додатку до свого трактату про вогнепальні поранення Вайсмен описує фістулу як звивисту виразку, активну впродовж принаймні двох-трьох місяців. Як і Гіппократ, Вайсмен виступав за використання будь-яких препаратів або хірургічне втручання. Варто зазначити, що Вайсмен спеціально прокоментував особливу складність лікування синусних трактів, пов'язаних із суглобами.

Утім, цікавість до ендопротезування та синусного тракту виникає на початку 1700-х років [6]. Йоганн Даніель Шліхтінг описує випадок, що стався 1730 року із 14-річною дівчинкою, непрацездатною через інфекцію кульшового суглоба, пов'язану з великим синусним трактом. Шліхтінг також описує свій метод лікування, що передбачає видалення головки стегнової кістки, і водночас надає перший звіт у медичній літературі щодо проксимальної резекції стегнової кістки. Упродовж усієї історії хірургії синусний тракт був патогномонічний для глибокої інфекції; те саме стосується й ТЕКС, але умови його визначення не встановлені.

Синусні тракти наразі є синонімами ППІ [7]. Фістули в ТЕС утворюють зв'язок між протезом і судинними каналами [8], уретрою [9], сечовим міхуром [10, 11], прямою кишкою [12], анусом [13] і піхвою [7], тому ризик розвитку ППІ очевидний, коли він пов'язаний із бактерієколонізованими порожнинами.

Багато зусиль дослідники витратили, щоб визначити продуктивність зразків культури із синусного тракту й фістул, що виникають у разі ТЕС [8, 13–20]. Хоч це дало уявлення про корисність синусних культур у діагностиці відповідальних патогенів, воно ще не допомогло визначити патологію. Щоб діагностувати ППІ, ми пропонуємо згрупувати незалежно від їхнього походження синусні тракти й фістули, пов'язані з бактерієколонізованими ділянками, і визначити основний критерій для діагностування ППІ.

Багато інформації про синусний тракт за наявності м'язово-скелетної інфекції вивчали в контексті остеомієліту. Є кілька класифікаційних систем для синусних трактів, які мають різний ступінь зосередженості на компрометації м'яких тканин. Найчастіше згадують, певне, класифікацію Cierny-Mader, що охоплює категоріальний поділ, ґрунтований на поєднанні анатомічного класу (I — медулярні, II — поверхневі, III — локалізовані і IV — дифузні) та фізіологічного класу хазяїна (A — нормальна імунна функція, B — локальний або системний імунний компроміс і C — лікування гірше, ніж хвороба) [21]. Синусний тракт, що веде до оголеної кістки, становить прикметну ознаку остеомієліту II класу, тому трапляється на континуумі з III та IV стадією захворювання. Хоч дальші подробиці характеристик синусного тракту, крім прямих контактів із кістковими структурами, не розглядали, послідовно рекомендують застосовувати лікування разом із ретельним дебридментом [21, 22]. Ger 1984 року запропонував систему класифікації, концептуально подібну до анатомічної класифікації, яку використовують Cierny та Mader і яка орієнтована на рану, окремий простий синус, хронічну поверхневу виразку, множинні синусові тракти й кілька синусів, вкритих шкірою [16]. Так само ці патологічні канали тунелюються безпосередньо в кістку. Наразі аналогічний метод не використовують, щоб схарактеризувати синусні тракти, пов'язані з ППІ. Однак канал через м'які тканини, що з'єднують зовнішнє середовище безпосередньо із ендопротезом, варто розглядати як синусовий тракт.

Хронічність дренажу й пов'язаних із ним симптомів становить важливий чинник. Хоч дослідники зазначали, що післяопераційний рановий дренаж, який триває довше, ніж п'ять-сім днів, навряд чи мине без оперативного втручання [14], стає складніше диференціювати простий тривалий післяопераційний дренаж і раннє утворення синусних трактів. Galat зі співавторами [15] розглянули понад 17 000 первинних ТЕКС і виявили ризик розвитку глибокої інфекції в колінному суглобі від 5,3 % до 6,0 % упродовж 30-денного періоду післяопераційного спостереження. Утім, «судження хірурга», а не об'єктивне тестування, відіграло помітну роль у діагностуванні глибокої інфекції в багатьох випадках і могло мати спотворені результати. Інша серія з понад 11 000 процедур ендопротезування виявила 300 пацієнтів, у яких розвинувся рановий дренаж тривалістю > 48 годин після операції [17]. Попри те, що стійкий рановий дренаж, як зазначали, припиняли в більшості пацієнтів за 2–4 післяопераційні дні, у 28 % випадків і далі виділялася рідина й потрібне було хірургічне втручання. Хірургічного дебридменту було достатньо, щоб здебільшого розв'язати проблему рани, але 20 % пацієнтів потребували додаткового втручання у вигляді двоетапної заміни протеза, резекційного ендопротезування або пригнічення антибіотиками. У цій серії середній інтервал між початком дренажу й хірургічним лікуванням становив 10 днів у пацієнтів, які потребували дальшого втручання.

Інші дослідження довели, що дренаж понад 5 днів дає 12,5-кратний ризик розвитку інфекції [23], а щоденний безперервний дренаж збільшує ризик інфікування рани на 42 % у кульшовому та 29 % у колінному суглобі [24]. Однак ці дослідження не стосуються частини поверхневих ранових інфекцій, які прогресують до справжньої ППІ. Крім того, науковці зазначали, що операція на такій рані, виконана після 12 днів безперервного дренажу, дає позитивні культури тільки у 25 % випадків [25]. Тоді як відмінність між постійним дренажем рани й розвиненим синусовим трактом не визначають у разі гострого післяопераційного

перебігу, то, найімовірніше, для синусного тракту потрібно розглядати час постійного дренажу. Наразі немає жодних доказів, які могли б привести, як нам відомо, до розуміння цієї відмінності. Незалежно від визначення постійний дренаж у будь-якій формі явно стосується ППІ.

Є сильний зв'язок між ранами синуса, які хронічно виділяють рідину, і глибокою перипротезною інфекцією кульшового й колінного суглоба [26]. Однак важливо розмежувати синусний тракт як діагностичний критерій ППІ і корисність культур синусного тракту в контролі лікування інфекційної хвороби. Ранові синусні культури остеомієліту мають виразно низьку чутливість і специфічне місце [20, 27, 28]. Те саме можна сказати і про глибоку перипротезну інфекцію суглоба. Здійснено два дослідження, щоб визначити кореляцію між поверхневими рановими культурами або культурами синусного тракту та глибоким патогеном у разі перипротезної інфекції суглоба. Cune зі співавторами оцінили корисність результатів ранової культури в лікуванні гострої післяопераційної ППІ, виявивши 80,3 % відповідності між поверхневими та глибокими хірургічними культурами [29]. Tetreault зі співавторами виконали аналогічний аналіз, що порівнює поверхневі та глибокі культури в пацієнтів з глибокою ППІ. Їхні результати засвідчили 47,3 % відповідності між поверхневими та глибокими культурами, а в 41,8 % випадків поверхневий рановий організм мав керовану терапію різним антибіотиком на відміну від глибоких культур [30]. Імовірно, є мікроорганізми, градуйовані серед синусних трактів, але біологія синусного тракту ще не вивчена. Тому, хоч наявність синусного тракту варто вважати еквівалентом глибокого ендопротезування суглобів, культури флюїдів не можуть покладатися на лікування.

Загалом, щоб діагностувати ППІ, синусний тракт має демонструвати виразний зв'язок між протезом і нестерильним середовищем. Найочевидніший спосіб встановлення такого зв'язку полягає в тому, щоб виділити основний протез через просвіт тракту або безпосередньо отримати доступ до протеза зі стерильним зондом. Проте, щоб підтвердити результати фізичної перевірки або оцінити підозрілий канал, варто використати різноманітні методології візуалізації для конфігурації наявності справжнього тракту, пов'язаного з ТЕС. Звичайна рентгенографія може бути корисна, щоб виявити інфіковані ділянки, проте вона може надати негативний результат у понад 50 % випадків, а отже, матиме мінімальну діагностичну користь у разі гострої інфекції [31]. Замість звичайної рентгенографії з використанням артрографії або фістулографії можна різко збільшити діагностичний ефект, освітлюючи інфекційні канали й накопичення [32, 33]. Традиційно вдосконалені форми візуалізації, як-от КТ і МРТ, були обмежені щодо оцінювання м'яких тканин безпосередньо навколо тотального ендопротеза через великі обсяги металевих артефактів і спотворене зображення. Останні розробки, зокрема послідовна редукція металевих артефактів (MARS), МРТ та тривимірна реконструкція, дають змогу набагато докладніше оцінити періартикулярні структури й наявність синусових трактів. Утім, з огляду на динамічний характер м'яких тканин та основних інфекцій, дослідження зображень може не забезпечити достатньо даних, щоб підтвердити наявність синусового тракту.

Отже, способи візуалізації не мають спиратися виключно на ідентифікування синусного тракту, пов'язаного з ТЕС. Загалом встановлений синусовий тракт або фізіологічний зв'язок між глибоким протезом та іншим простором, який, як відомо, колонізують патогенні мікроорганізми, варто розглядати так само, як і

глибоку ППІ. Хоч література не дає чітких вказівок щодо часу, коли рана перетворюється на синусний тракт, зрозуміло, що тривалий дренаж збільшує ймовірність розвитку глибокої інфекції. Дослідники не підтримують використання поверхневих синусних культур у лікуванні глибоких ППІ, однак лікарі мають спиратися на наявність синуса, щоб виправдати хірургічне втручання. Тому будь-який підозрілий зв'язок між протезуванням і ділянкою, колонізованою патогенними мікроорганізмами, варто розглянути серйозно й ретельно оцінювати.

2.2. Лабораторна діагностика

Автори: *Qiaojie Wang, Sreeram Penna, AliSina Shahi*

ЗАПИТАННЯ 1: Які сироваткові тести мають кращу діагностичну точність для перипротезної інфекції? Чи збільшує комбінація будь-якої кількості тестів діагностичну точність?

Рекомендація: Кілька сироваткових біомаркерів були використані як діагностичні інструменти для ППІ, де С-реактивний білок (СРБ) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) є найпоширенішими скринінговими тестами. СРБ і ШОЕ — це добре вивчені скринінгові тести, які мають високу чутливість, якщо їх використовувати окремо. Сироватковий D-димер для діагностики ППІ активно оцінюють, надаючи обнадійливі ранні результати. Комбінація серологічних тестів показала ліпшу діагностичну точність, але потрібно далі працювати, щоб визначити оптимальну комбінацію. Варто також зазначити, що наразі діагностування ППІ не може ґрунтуватися виключно на серологічних тестах.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

На відміну від інших інвазивних процедур серологічні дослідження потребують забору крові, що робить їх ефективними діагностичними інструментами, адже вони легко доступні й відтворювані. Утім, діагностувати ППІ на основі тільки одного сироваткового тесту або комбінації сироваткових тестів складно, бо жоден сироватковий тест не має 100 % діагностичної точності [1]. Крім того, огляд літератури показує істотні помилки в оцінюванні найкращих серологічних тестів, адже більшість досліджень ретроспективні й мають високоселективну вибірку пацієнтів із довгим списком винятків, що ґрунтуються на супутніх захворюваннях і попередньому застосуванні антибіотиків [2]. Діагностична точність серологічних тестів також залежить від використовуваних порогових значень, хірургічної травми в ранньому післяопераційному періоді, організму, що спричиняє ППІ, одночасного застосування антибіотиків і супутніх захворювань, зокрема запальних захворювань, злоякісних новоутворень і супутніх інфекцій [2–8].

СРБ і ШОЕ в сироватці крові є маркерами системної відповіді на запалення [9], і наразі їх найчастіше використовують як серологічні тести в діагностиці ППІ. На сьогодні їх рекомендують як перші скринінгові тести на ППІ, і вони є частиною діагностичних критеріїв, запропонованих Товариством скелетно-м'язової інфекції (MSIS) Міжнародного консенсусу 2013 року й Американською академією хірургів-ортопедів (AAOS) [10–13]. Зараз запропоновані порогові значення становлять 1 мг/дл і 30 мм/год для СРБ і ШОЕ відповідно. Використовуючи рекомендоване порогове значення 1 мг/дл і 30 мм/год для СРБ і ШОЕ відповідно, вони мають дуже різну чутливість і специфічні місця. Huerfano зі співавторами в систематичному огляді й метааналізі 12 досліджень встановили, що ШОЕ мала загальну чутливість і специфічність у 86 % і 72,3 % відповідно, тоді як відповідні значення для СРБ становили 86,9 % і 78,6 %. Їхня думка полягала в тому, що в ситуації з низькою ймовірністю тестування негативного результату для будь-якого із зазначених тестів було б достатньо, щоб усунути інфекцію перед ревізійною операцією [14]. В іншому метааналізу Berbari зі співавторами об'єднана чутливість і специфічність для ШОЕ становила 75 % і 70 %, а для СРБ — 88 % і 74 % відповідно [15]. У недавньому метааналізу 25 досліджень Yuan зі співавторами повідомили, що коли використовували 10 мг/л як порогове значення, то об'єднані показники чутливості, специфічності і площі під кривою (AUC) для аналізу СРБ становили 88 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) — від 86 % до 90 %), 73 % (95 % ДІ — від 71 % до 75 %) і 0,85 відповідно. Як діагностичні тести, тести СРБ і ШОЕ мають обмеження для використання перед повторною імплантацією і в пацієнтів із запальними захворюваннями, і в ранньому післяопераційному періоді [6, 7, 16]. Крім того, використання попередніх системних антибіотиків може поставити під загрозу їхню діагностичну цінність [4]. Важливо також зважати на те, що ППІ усе ще може бути у випадках із нормальними значеннями серологічного тесту, особливо коли інфекцію спричинено повільними організмами, як-от *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) (раніше — *Propionibacterium acnes*) і коагулазонегативним *Staphylococcus* [2, 5].

У пацієнтів із запальним артритом та хронічною ППІ Cipriano зі співавторами використовували порогові значення 30 мм/год для ШОЕ і 17 мг/л для СРБ, і їхні результати показали, що AUC становить 0,850 і 0,851 відповідно [16]. В іншому дослідженні пацієнтів із запальним артритом George зі співавторами використовували порогове значення 29,5 мм/год для ШОЕ і 2,8 мг/дл для СРБ, щоб діагностувати персистивну інфекцію у разі двоетапного ревізійного ендопротезування. Використовуючи вищезазначені порогові рівні, дослідники виявили, що чутливість і специфічність для ШОЕ становили приблизно 64 % і 77 %, а для СРБ — 64 % і 90 % відповідно. У їхньому дослідженні AUC для ШОЕ і СРБ були порівняні за 0,74 і 0,81 [6]. В обох дослідженнях запропонували вищі порогові рівні для СРБ, щоб діагностувати інфекцію в пацієнтів із запальним артритом.

У гострому післяопераційному періоді (менше ніж шість тижнів після операції за індексами) ШОЕ і СРБ зазвичай підвищені. ШОЕ може підвищуватися до шести тижнів після операції, а СРБ — до двох тижнів після операції [8]. У ретроспективному дослідженні Sang-Gyun зі співавторами розглянули пацієнтів із підозрою на ППІ через три тижні після заміни суглоба й виявили, що СРБ корисний у діагностиці за вищого порогового значення. Коли використали порогове значення 34,9 мг/л, їхня чутливість і специфічність тесту СРБ становили

100 % і 90,3 % відповідно. У їхньому дослідженні AUC для СРБ становила 0,981 [7]. Ґрунтуючись на результатах попередніх досліджень, у Міжнародному консенсусі 2013 року рекомендували скоротити СРБ > 100 мг/л для діагностування гострої післяопераційної ППІ [10, 13, 17]. Підвищення рівня лейкоцитів у сироватці крові (WBC) і нейтрофільний диференціал були прикметною рисою в діагностуванні багатьох інфекцій. Однак кількість лейкоцитів у сироватці не може бути надійним тестом, щоб діагностувати ППІ. В одному інституційному ретроспективному когортному дослідженні діагностична точка відсікання, визначена внаслідок аналізу кривої робочих характеристик приймача, становила 7 800 клітин/мкл. За такого порогового рівня сироватки WBC мав чутливість 55 % і специфічністю 66 %. Коли використовували за критерій процентний уміст нейтрофілів у сироватці крові 68 %, чутливість і специфічність становили 52 % і 75 % відповідно [18]. У нещодавньому метааналізі Berberi зі співавторами виявили загальну чутливість 45 % і специфічність 87 % для кількості лейкоцитів у діагностуванні ППІ [15]. Отже, сироватковий рівень лейкоцитів і нейтрофільний диференціал не можуть бути рекомендовані як діагностичний тест для ППІ.

IL-6 є запальним цитокіном, продукованим у відповідь на інфекцію або запалення моноцитами й макрофагами. IL-6 стимулює вироблення основних білків гострої фази, зокрема СРБ. Його рівень значно вищий у пацієнтів з ППІ, ніж з асептичною нестабільністю [19]. Shah зі співавторами виміряли цитокіни в ранньому передопераційному періоді й виявили, що рівні IL-6 зростають за 6 годин після операції і швидко нормалізуються через 48 годин [20]. Такі характеристики роблять IL-6 потенційно корисним біомаркером сироватки для ППІ, особливо в ранньому післяопераційному періоді. Рівні IL-6, мабуть, нормалізуються досить швидко після виведення інфекції, тому цей тест може бути набагато кориснішим у контролі інфекції перед повторною імплантацією [21]. Варто мати на увазі, що сироватковий IL-6 може підвищуватися у випадках зношування поліетилену без ознак інфекції [22].

У метааналізу, що ґрунтується на трьох дослідженнях, Berberi зі співавторами показали, що показник імовірності діагностування для сироваткового IL-6 становив 314,7 з об'єднаною чутливістю та специфічністю на 97 % і 91 % відповідно [15]. У нещодавньому метааналізі 17 дослідженнях (11 досліджень із сироватковим IL-6) Xie зі співавторами виявили, що об'єднана чутливість і специфічність сироваткового IL-6 становили приблизно 72 % і 89 % відповідно. У цьому метааналізі об'єднане співвідношення шансів діагностування та AUC становило 20 і 0,83 відповідно [23]. Такі результати можна порівняти з СРБ і ШОЕ. На підставі цих результатів наразі не можна зробити однозначного висновку, тому потрібні дальші клінічні дослідження, перш ніж сироватковий IL-6 міг би стати компонентом звичайного обстеження ППІ.

Прокальцитонін (PCT) — це білок зі 116 амінокислотами, який виробляють нейроендокринні клітини й парафолікулярні клітини щитоподібної залози. Рівень PCT у сироватці у здорових неінфікованих людей надзвичайно низький й не може бути виявлений. Рівень PCT у крові підвищується, якщо виникає бактеріальна інфекція, тому сироватковий тест PCT має високу діагностичну точність у виявленні системної інфекції [24]. Утім, реальна діагностична цінність сироваткового PCT у виявленні ППІ не визначена. У систематичному огляді 6 досліджень Yoon зі співавторами виявили, що об'єднана чутливість, специфічність і AUC становили

58 %, 95 % і 0,83 відповідно [25]. В іншому метааналізу, проведеному Хіе зі співавторами, об'єднана чутливість становила 53 %, об'єднана специфічність — 92 %, а об'єднане діагностичне відношення шансів було 13 для PCT у сироватці [26]. Брак чутливості обмежує корисність прокальцитоніну як оптимального тесту для діагностування ППІ.

D-димер, продукт розщеплення фібрину, традиційно використовували як скринінговий тест для тромбозу глибоких вен (ТГВ). Численні дослідження показали, що як системні, так і локальні інфекції можуть приводити до фібринолітичної активності, що підвищує рівень D-димеру [27–29]. Дослідження на тваринах, яке здійснили Ribera зі співавторами, показало, що зараження септичним артритом призвело до підвищення рівня D-димеру в синовіальній рідині [30]. У проспективному дослідженні Shahi зі співавторами довели, що D-димер демонструє перспективність як діагностичний серологічний маркер у разі ППІ із чутливістю і специфічністю 89 % і 93 % відповідно, а в їхньому дослідженні D-димер випереджав ШОЕ і СРБ у діагностуванні ППІ [31]. Однак це одне дослідження, і потрібні дальші дослідження, щоб підтвердити його перевагу над ШОЕ і СРБ.

Інші експериментальні й потенційні серологічні маркери для ППІ містять підвищені рівні кінцевого продукту глікування, як-от плазматичний розчинний рецептор для кінцевих продуктів поліпшеного глікування (sRAGE), речовину, що реагує з тіобарбіуртовою кислотою (TBARS), білок, що зв'язує ліпополісахарид (LBP), Toll-Like Receptor 2 у сироватці крові (TLR-2), сироватковий розчинний рецептор активатора плазміногену урокіназного типу (suPAR), пресепсін (також відомий як sCD14-ST, підтип розчинної форми CD14) і розчинну молекулу міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) [32–38]. Хоч ці маркери вже продемонстрували багатонадійні результати, потрібні дальші дослідження, щоб оцінити їхню роль у діагностуванні ППІ.

Комбіновані тести

Огляд літератури показав, що комбінування результатів серологічних тестів може підвищити точність діагностики, хоч остаточні висновки не можуть бути зроблені через результати в усій літературі. Bottner зі співавторами показали, що під час використання як позитивного СРБ (> 3,2 мг/дл), так і сироваткового рівня IL-6 (> 12 пг/мл) чутливість покращилася до 100 %, а специфічність — до 86 % [22]. Використовуючи різній поріг, Ettinger зі співавторами, що поєднували позитивну сироватку IL-6 (> 5,2 пг/мл) і СРБ (> 0,3 мг/дл), показали збільшення специфічності до 98,2 % і коефіцієнту діагностики шансів до 168 [39]. На відміну від них Buttaro зі співавторами використовували рівень СРБ у сироватці крові 10 мг/л і рівень IL-6 у 10 пг/мл як порогову величину й визначили чутливість, специфіку, позитивне прогнозування та негативне прогнозування значення комбінації СРБ та IL-6 як 57 %, 100 %, 100 % та 94 % відповідно [40]. За іншою діагностичною моделлю, коли результати СРБ або ШОЕ були позитивні, показано, що чутливість (від 96 до 97,6 %) значно покращилася завдяки специфічності (від 51,5 % до 58,5 %) [41, 42]. З другого боку, дослідники використовували модель, у якій специфічні показники позитивних результатів СРБ або ШОЕ покращилися на 78,8 % і 89 %, а чутливість становила від 78,8 % до 89 % [41–43].

Отже, за браком остаточних доказів, з'ясовано, що сироватковий СРБ і ШОЕ — це все ще корисні скринінгові тести для діагностування ППІ. Залежно від порогу, вибраного для кожного тесту, мікроорганізму, що спричиняє ППІ,

хронічності інфекції й наявності супутніх медичних захворювань, чутливість та специфіка цих тестів різняться. Є нагальна потреба проаналізувати бета-тестування сироватки для діагностики ППІ та оптимального часу реімплантації.

Автори: *Susan Goodman, Jianhao Lin, Serene Mirza, Shawn Richardson, Cynthia Kahlenberg, Jason L. Blevins, Charles Lautenbach, Jackie Szymonifka, Peter Sculco, Mark Figgie, Michelle Demetres, Lily Martin*

ЗАПИТАННЯ 2: Які специфічні для пацієнта чинники (тобто запальний артрит, стан з ослабленим імунітетом) впливають на порогові значення для сироваткових і синовіальних маркерів у разі гострої та хронічної перипротезної інфекції суглоба (ППІ)?

Рекомендація: Наразі немає запальних чинників, специфічних для запального артриту, які, як відомо, впливають на порогові значення для сироваткових і синовіальних маркерів ППІ. Література про ППІ у разі запального артриту (ЗА) нечисленна. Хоча α-дефензин є найбільш вивченим синовіальним біомаркером, як і кількість синовіальних лейкоцитів (КСЛ) і С-реактивний білок (СРБ), очевидно, що збігаються значення, які обмежують їхню застосовність у диференціюванні септичного й асептичного випоту в пацієнтів із запальним артритом.

Рівень доказовості: обмежений через невелику кількість досліджень.

Підсумки голосування: погодилися — 84 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 9 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

ППІ є серйозним ускладненням тотального ендопротезування суглобів, тому швидкий і точний діагноз має вирішальне значення для визначення відповідного лікування [1]. Проте відмінність між септичною й асептичною недостатністю й далі залишається діагностичною проблемою, особливо для пацієнтів із ЗА, у яких у разі встановлення ППІ є як системні, так і внутрішньосуглобові джерела, щоб збільшити маркери запалення.

Імуноаналіз α-дефензину, синовіальний рівень Il-6 і лейкоцитарна естераза були запропоновані для діагностики ППІ [6], але користь для пацієнтів із ЗА досі не зрозуміла. Мета нашого систематичного огляду — оцінити біомаркери сироватки й синовіальної рідини та їхню ефективність у діагностиці ППІ у пацієнтів із ЗА. Унаслідок всебічного пошуку літератури ми знайшли 20 робіт, у яких вивчали біомаркери ППІ, залучивши пацієнтів із ЗА. З 21 дослідження 7 були спеціально присвячені пацієнтам із ЗА, а 14 включали пацієнтів із ЗА в межах більшої когорти. Наступні діапазони чутливості й особливості синовіальних біомаркерів були досліджені у трьох чи більше дослідженнях. Ці значення відбивають прогнози щодо ППІ порівняно з асептичною недостатністю: підвищення СРБ мало чутливість у діапазоні від 87,1 до 100 % і специфічність від 28,85 до 97,7 % [7–12]. Підвищення показників лейкоцитів мало чутливість від 60 до 91 % і специфічність від 51,4 до 94,3 % [12–16]. Рівень IL-6 мав чутливість від 82 до 97 % і специфічність від 89 до 100 % [8, 10, 14, 17]. Рівень IL-8 мав чутливість від 75 до 95 % і специфічність від 64,71 до 100 % [8, 9, 11, 17], а α-дефензин мав чутливість від 97,3 до 100 % і специфічність від 95,5 до 100 % [10, 11, 18].

З шести досліджень, спеціально присвячених пацієнтам із ЗА [7, 9, 15, 16, 18], Cipriano зі співавторами виконали тільки те, у якому безпосередньо порівнювали результати для ППІ у пацієнтів із ЗА і не-ЗА й довели, що значення для ШОЕ, СРБ та синовіальної кількості лейкоцитів і відсотка поліморфоядерних лейкоцитів (ПЯЛ) у пацієнтів із ЗА мають нижчий оптимальний діагностичний поріг і нижчу специфічність. Медіанне значення для СРБ у сироватці із трьох досліджень сумоване й демонструє вищий рівень СРБ у сироватці у разі ППІ під час ЗА, ніж у пацієнтів з асептичним ЗА, хоча ці дані не можуть бути об'єднані для метааналізу через методологічні відмінності. Додаткові дані, що їх надали автори [7, 9], дали нам змогу додатково розрахувати медіанне значення для СРБ у сироватці в пацієнтів без ЗА із ППІ, яке було нижче, ніж у пацієнтів з ППІ, але вище, ніж у пацієнтів із ЗА без інфекції.

Сім досліджень включали дані щодо α-дефензину [9–11, 18–21], а у трьох із цих робіт були спеціально надані дані щодо α-дефензину в пацієнтів із ЗА. Bonanzinga зі співавторами повідомили про 156 пацієнтів, зокрема 9 пацієнтів із запальним захворюванням. З дев'яти пацієнтів із ЗА в одного була ППІ і вищі рівні α-дефензину і СРБ, ніж у пацієнтів із неінфікованим запальним захворюванням. Загалом тест α-дефензину засвідчив один хибнопозитивний результат і чотири хибнонегативні результати. Erdemli зі співавторами надали додаткові дані щодо сімох пацієнтів із запальним артритом, включених у їхнє дослідження. У двох пацієнтів з ППІ і у п'яти неінфікованих пацієнтів був ревматоїдний артрит (РА), у одного був системний червоний вовчак, а в чотирьох — РА. Тест на α-дефензин був негативний (<0,00 нг/мл) для двох пацієнтів із ППІ і РА [9]. Середнє значення α-дефензину для асептичної групи становило 12,4 нг/мл і 15,0 нг/мл відповідно. Нарешті, Patridge зі співавторами обговорили історію хвороби пацієнта з гострою подагрою, у якого був псевдопозитивний тест α-дефензину в латеральному аналізі Synovasure® [19]. Результати решти чотирьох досліджень не містили даних про пацієнтів із ЗА, але включали цю популяцію у свою групу.

Рівні Il-6 були розглянуті в шести дослідженнях, але в жодному з цих досліджень не повідомляли результатів пацієнтів із ЗА [9, 10, 14, 17, 22]. Colvin зі співавторами повідомили про тест на лейкоцитарну естеразу для ППІ, але не про результати для пацієнтів із ЗА [23]. Хоча обидва ці тести показують корисність для прогнозування ППІ, вони не перевірені в пацієнтів із ЗА.

Доступні опубліковані дослідження, присвячені діагностиці ППІ у пацієнтів із запальним артритом, обмежені невеликими кількостями. Жоден синовіальний біомаркер не демонструє високої чутливості та специфічності для ППІ у пацієнтів із ЗА. Діагностичні тести на синовіальну кількість лейкоцитів, рівень СРБ у сироватці крові, α-дефензин, мабуть, вищі в пацієнтів із запальним артритом, але є збіги між значеннями, наявні в пацієнтів із запальним захворюванням, які не інфіковані.

ШОЕ в сироватці і СРБ є відомими чутливими маркерами ППІ з поганою специфікою, проте їх використання при ЗА суперечливе через підвищений базальний рівень, який потенційно може призвести до хибнопозитивного результату [16, 24–26]. Було показано, що комбінація підвищеного ШОЕ і СРБ із традиційними пороговими значеннями — точніший предиктор ППІ, ніж ізольовані підвищення ШОЕ або СРБ [24, 25, 27]. Однак оптимальні порогові рівні для цих маркерів можуть відрізнятися для ЗА. Dizdaveric зі співавторами виявили набагато вищі

середні рівні ШОЕ і СРБ у пацієнтів із ЗА, ніж із їхніми незапальними аналогами артриту [28]. Щодо цієї теми є обмежена література, тому потрібні дальші дослідження, щоб з'ясувати, чи різняться вихідні значення відсікання в пацієнтів із ЗА проти загальної популяції. Ці порогові значення можуть залежати від безлічі факторів, включно з часом аспірації, ефектом від ревматичних препаратів, що модифікують захворювання (РПМЗ), іншими методами лікування або стадією запального стану.

Важливо зазначити, що ця жирова тканина може впливати на рівні IL-6 [29], а отже, такі рівні можуть бути підвищені в пацієнтів з ожирінням. Крім того, корозія металів може впливати на рівні ШОЕ і СРБ у сироватці та синовіальні рівні α-дефензину [18], що ускладнює діагностику ППІ.

Автори: *Arthur Malkani, AliSina Shahi, Samrath Bhimani*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи впливає попереднє застосування антибіотиків на точність тестів, які використовують у діагностиці перипротезної інфекції суглобів (ППІ)?

Рекомендація: Так. Попереднє використання антибіотиків може поставити під загрозу точність рутинних діагностичних тестів, які використовують для ППІ. Ми настійно закликаємо медичну спільноту утримуватися від застосування антибіотиків у пацієнтів із підозрою на ППІ, якщо тільки в пацієнта немає великої системної нестабільності через сепсис.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Діагностування ППІ у наш час є однією з найскладніших проблем, які має ортопедична спільнота [1]. Абсолютного тесту немає, а доступні діагностичні інструменти далекі від досконалості. Наприклад, культури негативні в 7–12 % пацієнтів з ППІ [2–5]. Культурнонегативні ППІ можуть ускладнити діагностику, надаючи додаткової невизначеності.

Згідно з визначенням ППІ від 2018 року, основними діагностичними критеріями, які поєднують синусовий тракт або дві позитивні культури, є фундамент діагнозу [6]. Численні дослідження показали, що застосування антибіотиків пов'язане з вищою частотою негативних за культурою ППІ. Berbari зі співавторами [3] розглянули 897 випадків ППІ, 60 (7 %) із яких мали негативні культури. З негативних культур 32 (53 %) отримали попередній курс протимікробних препаратів. Автори дійшли висновку, що негативні культури частіше трапляються в пацієнтів, які отримують протимікробну терапію до того, як отримають зразки культур. Parvizi зі співавторами [7] у великому огляді культурнонегативних ППІ вказали, що введення терапевтичних антибіотиків перед взяттям проб було основною причиною негативних культур.

Інші діагностичні тести також виконують за допомогою лікувальних антибіотиків. Shahi зі співавторами [8] здійснили ретроспективне дослідження 182 пацієнтів із ППІ, із яких 65 пацієнтів отримували антибіотики впродовж 2 тижнів

до діагностичних обстежень на ППІ. Їхні результати відповідали попереднім дослідженням і показали, що в пацієнтів із ППІ, які отримували попередньо антибіотики, набагато вищі показники негативних культур. Крім того, автори засвідчили, що медіана для всіх рутинних діагностичних тестів (швидкість осідання еритроцитів у сироватці (ШОЕ), рівень С-реактивного білка (СРБ) і лейкоцитів у синовіальній рідині (WBC), кількість поліморфноядерних лейкоцитів (ПЯЛ)) були статистично нижчі в разі призначення антибіотиків. Вони також повідомили, що чутливість сироваткової ШОЕ, СРБ і синовіального лейкоцитарного відсотка ПЯЛ була статистично нижча в разі використання антибіотиків.

Щоб розв'язати цю проблему, автори здійснили ще одне дослідження з окремою групою [9]. Ретроспективне дослідження 106 ендопротезувань кульшових і колінних суглобів з використанням MSIS виявило ППІ, у яких були використані випадки з чотирьох різних центрів. Зі 106 пацієнтів у цьому дослідженні 30 (28 %) отримували антибіотики від прямих іноземних інвестицій у діагностичні дослідження, а 76 (72 %) не отримували антибіотикотерапії до діагностичного обстеження. Чутливість сироваткової ШОЕ і СРБ, процентний вміст ПЯЛ і α-дефензину порівнювали між двома групами з використанням рекомендованих порогів MSIS. Усі тести мали набагато нижчу чутливість, якщо використовували терапевтичні антибіотики, крім синовіальної рідини α-дефензину. Автори рекомендували, щоб для складного пацієнта, у якого є підозри на наявність ППІ і який отримував пероральні або внутрішньовенні антибіотики, ви можете використовувати тест синовіальної рідини α-дефензину, щоб допомогти з діагнозом.

Використання антибіотиків до встановлення точного діагнозу ППІ є важливим клінічним рішенням, яке може помітно ускладнити діагностичний процес. Ми закликаємо медичну спільноту утримуватися від використання будь-яких форм антибіотиків доти, доки не буде визначено діагноз ППІ, якщо тільки в пацієнта немає великої системної нестабільності через сепсис. На сьогодні ревізійне ендопротезування є стандартом лікування пацієнтів із ППІ, і застосування терапевтичних антибіотиків до операції не мало жодних переваг для цих пацієнтів. Вкрай важливо розрізняти профілактичні антибіотики, які вводять протягом двох годин до операції, і терапевтичні антибіотики, які вводять, щоб лікувати ППІ. Було показано, що профілактичні антибіотики не впливають на інтраопераційну поширеність культури [10, 11].

Автори: *Maureen Lynch, James Huddleston*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи впливає тип організму (гриби, *C. acnes*, *S. aureus*) на порогові значення сироваткових і синовіальних маркерів у разі гострої та хронічної перипротезної інфекції суглобів (ППІ)?

Рекомендація: Так. Дані свідчать, що тип організму впливає на діагностичні пороги для більшості сироваткових і синовіальних біомаркерів під час діагностування гострої та хронічної ППІ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Діагностування ППІ наразі є складним процесом. Абсолютного діагностичного тесту немає, тому лікарі мають покладатися на поєднання результатів. Американська академія хірургів-ортопедів (AAOS) [1, 2] і Міжнародна погоджувальна конференція з ППІ [3] сьогодні рекомендують серологічні маркери швидкості осідання еритроцитів у сироватці (ШОЕ) і С-реактивного білка (СРБ) як тести першої лінії через їхню високу чутливість у пацієнтів із підозрою на ППІ. Крім того, кількість синовіальних лейкоцитів, відсоток синовіальних поліморфноядерних лейкоцитів і лейкоцитарна естераза часто отримують унаслідок аспірації, якщо є велика клінічна підозра на інфекцію або якщо є підвищення рівня серологічних маркерів. Інші сироваткові й синовіальні біомаркери використовують, щоб встановити діагноз ППІ, включно із сироватковим інтерлейкіном-6 (IL-6), прокальцитоніном, D-димером, фактором некрозу пухлини альфа (TNF-a), молекулою міжклітинної адгезії-1 та ліпополісахарид-зв'язувальним білком. Синовіальні маркери включають в себе кількість лейкоцитів, ПЯЛ%, СРБ, IL-6, IL-8, LE і α-дефензин тощо [4, 5]. Загалом біомаркери синовіальної рідини вважають точнішими порівняно з біомаркерами сироватки [6–9].

Тоді як кожен організм варіює за вірулентністю, спричиняючи запальну відповідь, зазначені біомаркери також залежать від здатності хазяїна формувати відповідь [10], а недавні дослідження показали, що на них може впливати безліч факторів, зокрема застосування антибіотиків [11].

Хоч антибіотики можуть знижувати рівні цих запальних маркерів, передбачають, що інфекційний організм може впливати на рівні цих маркерів залежно від здатності спричиняти імунну відповідь хазяїна. Отже, організми з низькою вірулентністю, як-от *C. acnes* і коагулазонегативні стафілококи (КНС), можуть демонструвати нижчі рівні запальних маркерів. Якщо вірулентні організми спричиняють менш виражену запальну відповідь, розумно очікувати, що сироваткові й синовіальні маркери запалення також можуть бути нижчі й мати вищий рівень хибнонегативних результатів у разі використання традиційних порогових значень для діагностування ППІ [12]. Якщо це так, то можна очікувати, що для діагностичних критеріїв потрібні різні порогові значення. Два недавно опубліковані дослідження висвітлюють цю проблему. Одне дослідження продемонструвало, що рівні синовіального СРБ залежали від інфікувального організму, а хибнонегативні результати були вірогідні для менш вірулентних організмів, як-от *S. epidermidis* та дріжджі [13]. В іншому дослідженні повідомляли, що серонегативний ППІ був поширений у менш вірулентних інфекційних організмів, зокрема *Staphylococcus epidermidis*, *C. acnes*, *actinomyces*, *corynybacterium*, *candida* і *mycobacterium* [14].

Останні дані Інституту Ротмана засвідчують, що тип організму справді впливає на рівень сироваткових і синовіальних біомаркерів [15]. Автори дослідження виконали ретроспективний огляд усіх випадків ППІ за 15-річний період, щоб визначити, чи різняться рівні біомаркерів серед організмів, і визначити нові порогові значення для біомаркерів кожного типу організмів. Результати дослідження показали, що традиційно вірулентні організми, наприклад резистентні організми або *S. aureus*, призводять до вищих показників запалення, тоді як менш вірулентні організми і негативні за культурою випадки демонструють нижчі рівні. Автори спостерігали аналогічні результати для синовіальних маркерів, WBC і ПЯЛ%. Отже, конкретний заразний організм впливає на частоту хибнонегативних результатів

та рівні рутинних синовіальних і сироваткових тестів для діагностики ППІ. Нові порогові значення були визначені для кожного біомаркера, що спричиняє ППІ, і стратифіковані за типом організму. Значення були змінні й сильно залежали від організму. Отже, важливо враховувати клінічну підозру на ППІ, адже точність сироваткових і синовіальних запальних маркерів залежить від заразного організму. Варто зазначити, що це особливо правильно для КНС і для культурнонегативних інфекцій, адже ШОЕ в сироватці, СРБ, синовіальний WBC і ПЯЛ% зазвичай набагато нижчі в цих випадках, а отже, мають нижчі значення відсікання. З огляду на те, що чутливість до певних організмів низька, хірургам важливо знати, що в деяких організмів може бути вищий рівень хибнонегативних результатів.

Хоч літератури обмаль через на велику вибірку, потрібну для стратифікування точності діагностичної лабораторії, кілька досліджень довели, що чутливість діагностичних тестів залежить від організму. Deirmengian зі співавторами [13] продемонстрували, що середній рівень СРБ синовіальної рідини був набагато нижчий для менш вірулентних організмів, ніж організмів, класифікованих як вірулентні (15,10 мг/л проти 32,70 мг/л, p <0,0001). Perez-Prieto зі співавторами [16] також продемонстрували, що СРБ і ШОЕ можуть бути хибнонегативні до 32 % і 23 % ППІ відповідно. У цьому дослідженні абсолютну більшість культур цих пацієнтів вирощували організми з низькою вірулентністю, КНС або *C. acnes*. Також у нашому дослідженні [17] ми виявили, що маркери запалення були нижчі в сироватці в пацієнтів, інфікованих менш вірулентними організмами, а також у культурнонегативних випадках.

Деякі організми можуть спричиняти слабку відповідь хазяїна, тоді як інші спричиняють набагато сильнішу відповідь, що може допомогти пояснити, чому кількість гнійності, виявленої під час операції, може різнитися залежно від бактеріального організму. Дослідження Alijanipour зі співавторами [18] продемонструвало, що інтраопераційна гнійність частіше траплялася в разі ППІ, спричиненої стрептококом (88 %) і *S. aureus* (85 %), ніж КНС (73 %) і грамнегативними бактеріями (73 %, p = 0,04). Хоч в ортопедичній літературі не так багато дискретних даних про вплив вірулентності організму на рівні біомаркерів, ми бачимо частий вплив організмів із низькою вірулентністю, як-от *C. acnes*, на інфекцію артропластики плеча. Було доведено, що ШОЕ і СРБ мають низьку чутливість для виявлення перипротезної інфекції плеча у разі використання раніше встановлених порогових значень 30 мм на годину або 10 мг/л відповідно [19]. Це, мабуть, пов'язано з низькою вірулентністю *C. acnes* і потребою оптимізованих порогових значень для цього конкретного організму, що спричиняє ППІ. Так само в нашому дослідженні ми бачимо, що чутливість біомаркерів різниться між організмами, а отже, оптимальні значення відсічення варіюються залежно від росту організму.

Однак не всі маркери залежать від типу організму. Нейтрофіли в синовіальній рідині виділяють специфічні білки у відповідь на інфекцію. Ці білки, як-от α-дефензини, показали чутливість і специфічність понад 96 % у діагностуванні ППІ [6, 20, 21]. У масштабному дослідженні були розглянуті результати 1 937 зразків, які одночасно мали культуру синовіальної рідини [8]. Організми, виділені із 244 α-дефензин-позитивних, культурнопозитивних рідин, були зареєстровані та згруповані за такими характеристиками, як забарвлення за Грамом, види, вірулентність, оральна патогенність і анатомічне джерело. А-дефензин-негативні зразки були натомість неінфікованими контролями. А-дефензиновий тест на ППІ

був позитивним у визначенні широкого спектра організмів, які зазвичай спричиняють ППІ. Не було відмінностей у величині рівня α-дефензину незалежно від характеристик забарвлення за Грамом, специфічного організму, вірулентності, оральної або неоральної патогенності чи анатомічного джерела. Тест дає узгоджені результати незалежно від типу організму, забарвлення за Грамом, виду або вірулентності організму, тому його можна вважати стандартним діагностичним інструментом у разі оцінювання на ППІ щоразу, коли синовіальна рідина аспірована для ППІ.

Літератури про грибкові й кислотостійкі ППІ недостатньо через рідкісність таких організмів. Грибкові ППІ становлять лише 1 % ППІ [22]. Знати мікроби, які беруть участь у дослідженні, потрібно, щоб правильно вибрати відповідну протимікробну терапію й мати кращі лікувальні результати. Характеристики маркерів системного запалення в пацієнтів із грибковими ППІ не були повністю оцінені. В одному огляді 44 пацієнтів із діагнозом грибкової ППІ із позитивним результатом посіву середні значення С-реактивного білка і ШОЕ порівнювали з 59 пацієнтами із бактеріальною ППІ, включно із коагулазонегативнимим різновидами *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* і різновидами *Streptococcus* [23]. Середня ШОЕ для грибкових і бактеріальних ППІ становила 40 мм на годину (95 % довірчий інтервал (ДІ); 30, 50 мм на годину) і 41 мм на годину (95 % ДІ 33, 49 мм на годину) відповідно (p = 0,61). Середні значення СРБ для грибкових і бактеріальних ППІ становили 42 мг/л (95 % ДІ 22, 62 мг/л) і 65 мг/л (95 % ДІ 43, 88 мг/л), відповідно (p = 0,42). Системні маркери запалення не мають різниці між бактеріальними та грибковими інфекціями. У зв'язку з рідкісною природою грибкових ППІ мультицентрова співпраця є можливим способом дослідження, покликаного далі вивчати це питання.

Автори: *Robert Barrack, Jess H. Lonner, Yale Fillingham*

ЗАПИТАННЯ 5: Яка діагностична точність інтраопераційного забарвлення за Грамом для діагностування інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ)?

Рекомендація: Інтраопераційне забарвлення за Грамом є ненадійним тестом для діагностування ППІ. Він має низьку чутливість і високий рівень хибнонегативних результатів. Тому його не рекомендують для діагностування ППІ.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 95 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Забарвлення за Грамом стало звичайним компонентом у дослідженні зразків культури. Протягом останніх двох десятиліть науковці висловлюють побоювання щодо діагностичної точності забарвлення за Грамом у виявленні ППІ, якщо встановлено болісний ендопротез або невдало виконано тотальне ендопротезування кульшового й колінного суглобів [1–5].

Загалом у літературі продемонстровано досить слабкі результати щодо здатності забарвлення за Грамом виключати ППІ. Попри низьку діагностичну точність

забарвлення за Грамом, ми маємо враховувати вартість, пов'язану з регулярним виконанням забарвлення за Грамом. Della Valle зі співавторами вказали на те, що вартість одного забарвлення за Граму становила 14,30 долара США, що разом із низькою чутливістю призвело до вартості 598,85 долара США за істинно позитивний результат [2]. Отже, ми настійно рекомендуємо відмовитися від забарвлення за Грамом у діагностиці ППІ.

Автори: *Muhammad Kazim Rahim Najjad, Kier Blevins*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи відіграє роль аналіз крові на прокальцитонін (PCT) у діагностуванні інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглоба (ІОХВ/ППІ) в ортопедичних пацієнтів?

Рекомендація: Ні. Література демонструє наявність біомаркерів із кращою діагностичною цінністю, ніж аналіз крові на PCT у сироватці крові, які визначають наявність інфекції в ортопедичних пацієнтів.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

ППІ залишається одним із найважливіших ускладнень, які можуть виникнути внаслідок тотального ендопротезування суглобів. Симптоми ППІ часто неспецифічні й немає порогу або критеріїв для приступних лабораторних тестів, тому ППІ складно точно діагностувати [1, 2]. Отже, як і раніше, потрібно визначити найцінніші маркери для діагностики ППІ, щоб прискорити лікування цієї групи пацієнтів. Наприклад, сироваткові біомаркери, як-от швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (СРБ) і кількість лейкоцитів (WBC), малоспецифічні для самостійної діагностики ППІ [3]. Численні дослідження, присвячені діагностичній точності нових біомаркерів, дають змогу припустити, що аналіз крові у сироватці PCT може бути корисним біомаркером через швидке оцінювання й високу специфічність [4–6].

У метааналізі Shen зі співавторами 2013 року визначено, що сироватковий PCT мав деяку користь, але тільки як діагностичний інструмент, покликаний визначити пацієнтів із септичним артритом і/або остеомієлітом [7]. Bottner зі співавторами та Worthington зі співавторами також припустили, що сироватковий PCT був тільки точним маркером системних бактеріальних інфекцій, а Bottner зі співавторами додатково схвалили PCT як діагностичний інструмент через його підвищену специфічність. Вони рекомендували, щоб PCT мав обмежену корисність і лише підтверджував тест на системну інфекцію, а не ППІ, і тільки після одночасного скринінгу на IL-6 і СРБ через його високу специфічність (.98) і низьку чутливість (.33) [8]. У невеликому проспективному дослідженні Yuan зі співавторами проаналізували 74 випадки ревізії тотального ендопротезування кульшового суглоба і порівняли передопераційні значення PCT із кількістю лейкоцитів та СРБ, щоб визначити, який тест був найціннішим діагностичним маркером [9]. Відповідно площі під кривою (AUC) для сироваткового PCT, СРБ і кількості лейкоцитів становили 0,851 (95 % довірчий інтервал (CI) — від 0,773 до 0,929), 0,830

(95 % CI — від 0,751 до 0,910) і 0,633 (95% CI — від 0,518 до 0,747), показуючи, що PCT та СРБ були набагато вищі за діагностичною точністю, ніж кількість лейкоцитів (p <0,05). Розмір популяції в цьому дослідженні був відносно невеликий, тому немає помітної різниці (p = 0,0367) у діагностичній цінності PCT та СРБ.

Натомість Worthington зі співавторами досліджували предиктори інфекції в разі ревізійного ендопротезування суглоба й визначили, що PCT не цінний для пацієнтів із асептичним розхитуванням, показавши велику діагностичну здатність СРБ (p = 0,0001), ШОЕ (p = 0,0001) і WBC (p = 0,003), оскільки всі вони були набагато вищі в пацієнтів, які зазнали ревізійної артропластики внаслідок септичного розхитування [10]. Вищу якість поєднання ІЛ-6 з СРБ як діагностичного маркера проти PCT також продемонстрували Ettinger зі співавторами, коли оглядали ревізійних пацієнтів щодо наявності суглобової інфекції низького рівня тяжкості або асептичної недостатності суглобів [11].

Аналогічно Sousa зі співавторами також показали, що тести синовіальної рідини PCT не виявили різниці між пацієнтами з ППІ і без ППІ [12]. Ці дослідження підтвердили, що корисність тестування PCT полягає в аналізі сироватки, а не в аналізі синовіальної рідини.

Крім того, Drago зі співавторами засвідчили, що рівні PCT у сироватці не різнилися між пацієнтами з ППІ і пацієнтами без ППІ, визначивши, що тільки IL-6 був точним діагностичним маркером ППІ [13]. Так само в нещодавньому метааналізі Yoon зі співавторами 2018 р порівняли PCT з IL-6 щодо здатності діагностувати ППІ [14]. Вони також продемонстрували, що ІЛ-6 набагато краща за своєю діагностичною здатністю, ніж сироватковий PCT. Вони також рекомендували не використовувати PCT як діагностичний інструмент, адже він має високі негативні ймовірнісні показники; до того ж у IL-6 вища діагностична цінність, ніж у PCT, через вищий AUC: 0,93 (95 % CI — від 0,91 до 0,95) проти 0,83 (95% CI — від 0,79 до 0,86).

2017 року метааналіз, який виконали Хіе зі співавторами, порівняв корисність α-дефензину з PCT у діагностиці ППІ і виявив, що α-дефензин також перевищував сироватковий PCT щодо специфічності (0,95 проти 0,92), позитивної ймовірності (19,6 проти 6,8) і AUC (.99 проти .76) [15]. Це засвідчило, що α-дефензин був кращим біомаркером у діагностиці ППІ, ніж сироватковий PCT.

Більшість згаданих досліджень надають незаперечні докази того, що сироватковий PCT не має корисної діагностичної здатності для виявлення ППІ у пацієнтів з ендопротезами. Утім, у тій самій літературі надані докази, що є кращі тести щодо встановлення діагнозу ППІ. Отже, зважаючи на недостатню підтримку використання PCT у діагностуванні ППІ, рекомендуємо використовувати інші діагностичні тести, які мають ліпші діагностичні показники.

2.3. Ізоляція патогена, культури

Автори: *Ruyin Hu, Ana Lucia Munhoz Lima, Olivier Cornu*

ЗАПИТАННЯ 1: Яка оптимальна методологія для отримання інтраопераційних культур?

Рекомендація: Кожен зразок тканини мають збирати, використовуючи окремі стерильні інструменти, занурювати їх безпосередньо в культуральне середовище й доправляти в лабораторію якомога швидше. Потрібно отримати мінімум три й максимум п'яти інтраопераційних культур із перипротезної тканини. Краще, щоб зразки були отримані з контактних ділянок імплантату та кістки, якщо це можливо. Мазків варто уникати через їхню низьку діагностичну точність. Синовіальну рідину також потрібно збирати й розміщувати в культуральних флаконах із кров'ю, якщо це можливо.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 0 % (одноголосно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Точне ідентифікування мікроорганізмів, що спричиняють перипротезну інфекцію суглобів (ППІ), є ключовим кроком у лікуванні цих ускладнень. Крім встановлення діагнозу, це дасть змогу вводити специфічні антибіотики, які допоможуть оптимізувати усунення інфекції. Неможливість ідентифікувати правильний мікроорганізм може призвести до потенційно токсичних, дорогих методів лікування, а також до можливої невдачі в ерадикації ППІ [1, 2]. Тому потрібен консенсус, щоб встановити стандартні методи інтраопераційного взяття зразків для визначення найкращого їхнього типу, що підлягає культивуванню, оптимальної кількості тканинних зразків і найвідповіднішого методу транспортування зразків у лабораторію.

Щодо методу отримання інтраопераційних культур, то попередні дослідження довели, що тканинні культури мають вищу чутливість та специфічність, ніж культури мазка, для діагностування ППС, тому варто уникати мазків [3–5]. Найвідповідніші інтраопераційні зразки -це тканини, синовіальна рідина і компоненти ендопротеза або цілих протез. Кожен зразок тканини має бути зібраний із використанням окремих хірургічних інструментів, щоб запобігти контамінації й отримати справжні незалежні зразки [6]. Біопсію потрібно брати із синовіальної оболонки й перипротезних тканин [7]. Варто надавати перевагу взяттю проб із контактних ділянок імплантату й кістки, адже ці зразки, найімовірніше, матимуть позитивні результати [8–10]. У разі планового гістологічного дослідження періартикулярних тканин корисно отримати парні зразки для гістопатологічного й мікробіологічного обстеження з однієї ділянки, щоб забезпечити співвідношення результатів.

Оптимальна кількість інтраопераційних зразків, потрібних для максимального виявлення заразного організму, була широко досліджена. Ці дослідження показали, що найвищий рівень чутливості та специфічності був досягнутий, коли

брали п'ять або шість зразків [11–15]. Нещодавні дослідження використовували різноманітні культуральні середовища, щоб зменшити кількість потрібних зразків і в такий спосіб зменшити технічні і фінансові затрати такої діагностики. У проспективному мультицентровому дослідженні Bemer зі співавторами продемонстрували, що мінімальну кількість зразків, потрібних для встановлення діагнозу ППІ, можна зменшити до чотирьох, якщо кожен зразок культивують за допомогою трьох різних середовищ, включно із культурою крові [10]. Peel зі співавторами [16] також показали, що високий рівень діагностичної точності ППІ отримують, коли три зразки перипротезної тканини вирощують у культуру крові або чотири зразки перипротезних тканин культивують за допомогою стандартного бульйону. Gandhi зі співавторами [17] також продемонстрували, що оптимальна кількість проб, потрібна для отримання позитивного результату тесту, становить чотири. Тому ми рекомендуємо отримувати чотири зразки тканин, щоб забезпечити найкращу чутливість.

По можливості синовіальну рідину варто надсилати для аналізу, адже її можна використовувати як для культури, так і для виявлення активно використовуваних біомаркерів ППІ [18]. Щодо виявлення мікробного організму, то чутливість синовіальної рідини, зараженої культурами крові, вища, ніж у традиційної культури [4, 19, 20].

Немає вичерпних досліджень, що оцінюють ефективність транспортних засобів для ортопедичних зразків, а продуктивність транспортувальних систем різниться залежно від температури, тривалості часу й бактеріальних штамів. Загалом зразки чудово зберігаються за температури 4°C [5]. Зразки мають надходити до лабораторії якомога швидше, бо експериментальні моделі вказують на зниження бактеріальної значущості після шестигодинної затримки [21]. Пізніше дослідження показало, що оптимальний час для доправлення зразків у лабораторію становить приблизно дві години.

Автори: *Mitchell R. Klement, Karan Goswami, Charles Nelson, Christopher Travers*

ЗАПИТАННЯ 2: Які методи можуть бути використані, щоб підвищити діагностичну значущість мікробіологічної культури у разі перипротезної інфекції суглоба ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Потрібно отримати принаймні чотири інтраопераційні культури, щоб підвищити діагностичну значущість. Є обмежені дані, які дають змогу припустити, що культури синовії, синовіальної рідини або тканин, що контактують із протезом, частіше можуть ідентифікувати патоген. Зразки варто вирощувати в культуральних розчинах крові й додавати їх до збагачених середовищ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 86 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Ідентифікування організму з мікробіологічної культури має вирішальне значення як для діагностики, так і для лікування ППІ [1–3]. Дві позитивні культури з того самого суглоба, що ідентифікують один і той самий організм із тканини

або рідини, залишаються одним з основних критеріїв діагностики ППІ у разі тотального ендопротезування суглоба (ТЕС). Це кваліфікують як «основний» критерій у визначенні ПІІ 2013 і 2018 року [2, 4]. Проте в 7–35 % [5–9] організм може бути не визначен, попри наявність інших критеріїв інфікування, які визначають пацієнтів із ППІ з «негативною культурою» [3]. Загалом для цієї когорти пацієнтів оптимізація значущості культури може допомогти визначити тип хірургічної процедури, антибіотикотерапію та ймовірність успішного лікування.

Методи оптимізації росту культури поділяють на передопераційні, інтраопераційні та післяопераційні заходи. Щодо передопераційних заходів, то Американська академія ортопедичних хірургів (AAOS) рекомендує аспірувати суглоб для культури принаймні за два тижні після останнього введення антибіотиків (помірна рекомендація) [1]. Якщо росту патогену не отримано, рекомендують повторну аспірацію (сильна рекомендація для колінного суглоба, помірна — для кульшового суглоба). Нарешті, якщо є підозра на ППІ, але не підтверджена, лікування антибіотиками не рекомендують проводити, щоб визначити організм напередодні операції або інтраопераційно (абсолютна рекомендація) [1]. Інтраопераційні заходи для оптимізації росту культури передбачають отримання кількох культур перед іригацією й отримання культур з репрезентативних ділянок (інтрамедулярних та контактних ділянок імплантату й кістки). Зразки для культури також мають бути отримані з використанням чистого інструмента й негайно перенесені в культуру для транспортування. Отримані зразки культури також мають бути відправлені в лабораторії, щойно їх зібрано.

Післяопераційні заходи передбачають вибір середовища зростання, своєчасне доправлення в лабораторію та використання соніфікації. Ця проблема стосуватиметься того, якою є правильна кількість внутрішньооперативних культур, які культури потрібно отримати, які ділянки варто вибрати. Решта заходів, спрямованих оптимізувати ріст культури, охоплені висновками Міжнародної погоджувальної конференції (ІСМ).

AAOS рекомендує отримати кілька культур під час операції (абсолютна рекомендація), але їхня кількість не визначена. ІСМ 2013 рекомендувала брати трип'ять культур, якщо є підозра або не визначено ППІ (високий консенсус) [10]. У попередніх дослідженнях пропонували брати п'ять культур [11–13], але Atkins зі співавторами були першими, хто оцінив це проспективно й виконав статистичний аналіз. Вони вивчали культури, вирощені із 297 переглянутих випадків ендопротезування, і виявили, що, коли брали 5–6 культур, зростала діагностична вірогідність [14]. 2016 року Bemer зі співавторами опублікували проспективне багатоцентрове дослідження, яке виявило, що використання чотирьох зразків культур у трьох різноманітних середовищах було дуже надійним та економічно вигідним у діагностуванні ППІ [15]. Gandhi зі співавторами підтвердили ці результати, дослідивши 74 пацієнтів із ППІ, які відповідали критеріям MSIS [16]. Вони встановили, що оптимальна кількість культур, потрібних, щоб отримати позитивний результат тесту, становить чотири (специфічність = 0,61, чутливість = 0,63), і дійшли висновку, що збільшення кількості зразків підвищує чутливість, але зменшує специфічність [16]. Нарешті, Peel зі співавторами встановили, що мінімум чотири культури були оптимальними, щоб досягти росту звичайними засобами, але мінімум три культури були потрібні, якщо використовували культури крові [17] Деякі автори підтримували використання до десяти культур у разі попереднього

вживання антибіотиків і менш вірулентних організмів [18], але ці ситуації можуть бути ідеальні для нових технологій, таких як секвенування наступних поколінь (NGS) (технологія визначення в одному експерименті молекул ДНК) [19].

З огляду на те, які мають бути отримані зразки, дослідження по-різному оцінюють, чи культура синовіальної рідини вища за культуру тканини [15, 16, 20, 21]. Проте обидві культури часто отримують одночасно у клінічній практиці, і в комбінації вони підвищують діагностичну точність [20]. Кілька досліджень показали, що мазки не є надійним методом визначеня культури інтраопераційно [7, 22]. Через високу частоту хибнонегативних і хибнопозитивних результатів [23] їх використання чітко не рекомендоване в ICM 2013 року [10]. Часто науковці зазначають, що культури варто брати скальпелем, обробляти чистими інструментами й поміщати безпосередньо у стерильний контейнер. Утім, жодне з досліджень не вивчало роль техніки в отриманні зразків і значущості культур.

Часто рекомендують отримувати культури з інтрамедулярного каналу й контактних ділянок імплантату та кістки [24]. Gandhi зі співавторами досліджували роль «кращої культури». Ця практика, яку використовують, щоб ідентифікувати перспективні зразки з будь-якої точки інфікованого суглоба, які потрібно додатково тестувати (грибкові й мікобактеріальні) за межами звичайних аеробних та анаеробних культур [16]. Хоч візуально це привабливий зразок, така практика «кращої культури» не збільшує ймовірність росту [16]. Крім того, Bemer зі співавторами в багатоцентровому проспективному дослідженні виявили найвищі показники позитивної культури із синовіальної рідини (91,7 %), після чого тканини контактували з матеріалом імплантату (91,5 %), тоді як зразки кісток мали найнижчі показники позитивних культур (76,6–87,1 %) [15].

Коли культуру отримано, також можна помістити тканинні зразки у стерильні флакони й додати трохи стерильної води та кульок (скло або метал) і виконати механічне перемішування [15, 25]. Одне дослідження показало поліпшення діагностики ППІ у разі застосування цієї методики [25]. Ще одне проспективне багатоцентрове дослідження використовувало цей метод, засвідчивши вищі показники бактеріологічно задокументованої ППІ, як раніше повідомляли в літературі [15].

Щоб оптимізувати ріст культури, дослідники описали також використання альтернативних культуральних середовищ. Hughes зі співавторами розглянули 805 синовіальних пробірок пацієнтів, у яких є підозра на септичний артрит [26]. Результати культури, одержані за допомогою культури крові, порівнювали з результатами звичайного агару. Метод культури крові визначив набагато більше патогенних мікроорганізмів і менше забруднювачів, ніж звичайний метод [26]. Аналогічно Font-Vizcarra зі співавторами ретроспективно переглянули 87 випадків ППІ 2010 року [7]. Вони порівняли культуральне зростання синовіальної рідини, витриманої у культурі крові, із перипротезними тканинами та зразками мазка у стандартних середовищах. Синовіальна рідина не тільки в культурі крові має вищий рівень позитивності, цей метод також має вищу чутливість, специфічність і позитивні та негативні прогностичні значення для діагностики ППІ порівняно зі стандартними зразками тканини й мазка [7]. Дальші дослідження ППІ також продемонстрували, що культури перипротезної тканини в культуральних середовищах збільшують ріст культури порівняно з мазками [27], стандартним агаром/відваром [28, 29] і аналогічні у разі чутливості до соніфікації [30].

Нарешті, також дослідники повідомляли про використання культури крові й підсилений або специфічний характер збудника. Якщо є підозра на грибкові, зоонотичні бактерії, мікобактерії або інші незвичні мікроорганізми, звичайні бактеріальні й анаеробні культури часто не дають можливість для росту патогенів [31]. Лабораторію варто попереджати, коли є підозра на такі організми, щоб уникнути випадкового впливу, а також можна вибрати правильні середовища, зокрема розчин мозок-серце, бульйон триптиказа-соєвий і шоколадний агар [31]. Bemer зі співавторами досліджували те, що є найкращим матеріалом для росту, і встановили, що найефективніші засоби для ідентифікування ППІ були отримані з комбінації трьох різних культуральних середовищ: культури крові, шотландського агара та бульйону Шедлера [15]. Автори також повідомили, що шоколадний агар був чутливіший, ніж анаеробна агарова чашка, особливо для анаеробних мікробів *C. acnes* [15].

Отже, є дані, що підтверджують використання культури крові, щонайменше чотирьох інтраопераційних культур (зокрема синовіальної рідини й перипротезної тканини) і збагачених середовищ, щоб збільшити діагностичну значущість мікробіологічної культури у разі ІОХВ/ППІ. З них найбільш вивчені методи охоплюють ідеальну кількість культури й використання культури крові (середні докази). Решта заходів, наведених у списку, має деякі обмеження.

Автори: *Kier Blevins, Georgios Komnos*

ЗАПИТАННЯ 3: Який оптимальний час для культивування зразків тканин або синовіальних аспіратів? Як довго потрібно зберігати звичайні культури, перш ніж вважати їх негативними?

Рекомендація: Зразки мають культивувати впродовж п'яти-семи днів. Якщо є підозра на перипротезну інфекцію суглоба (ППІ) з низьковірулентними організмами або якщо доопераційні культури виявилися негативними і є висока клінічна підозра на культурнонегативну ППІ, то зразки варто культивувати 14–21 день.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 87 %, не погодилися — 12 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Дослідники вважають, що більшість звичайних інфекційних організмів можна виділити протягом кількох днів традиційного культивування. Крім того, наразі немає підстав подовжити тривалість культивування в пацієнтів, у яких інфекційний організм був виділений попередньо. Дослідження були зосереджені на періоді інкубації для зразків пацієнтів із підозрою на ППІ, негативними випадками культури й пацієнтами, які можуть бути інфіковані низьковірулентними організмами, зокрема *C. acnes* та анаеробами. На жаль, немає консенсусу щодо відповідного періоду культивування, хоч виявлення інфекційного агента є критичним для ППІ [1].

Науковці розуміють, що триваліший інкубаційний період може збільшити можливе виявлення контамінатів, а отже, збільшити й кількість хибних результатів [2]. Утім, численні дослідження продемонстрували, що подовження часу

культивування до двох тижнів значно підвищує чутливість до культури, не збільшуючи ризику для зростання контамінатів [1–5]. На сьогодні немає жодних даних, які визначали б економічний ефект, пов'язаний із культивуванням зразків упродовж одного, а не двох тижнів. Крім вартості, критично й те, що культури протягом достатнього часу залишаються ефективними щодо виділення будь-якого потенційного патогена, навіть якщо його вважають асептичним [6, 7].

Більшість тканинних або синовіальних культур інкубували протягом п'яти днів або менше [8], однак є дослідження, у яких основне значення має продовження цього періоду [1, 5, 9]. Butler-Wu зі співавторами намагалися визначити оптимальні умови культивування, щоб ідентифікувати *C. acnes* зі зразків із ППІ [5]. Вони застосували 28-денну культуральну інкубацію для всіх зразків, переглянувши 198 випадків ендопротезування, і виявили, що потрібно мінімум 13-денна культуральна інкубація, як для аеробної, так і для анаеробної культури, щоб діагностувати *C. acnes*. Інкубація за цей період була не діагностична для ізолятів *C. acnes*. Schaffer зі співавторами запропонували інкубувати мікробіологічну культуру протягом 14 днів, щоб діагностувати інфекцію в пацієнтів, у великому проспективному дослідженні, під час якого культивували зразки тканин 284 пацієнтів [1]. Хоч середній час діагностики збудника був лише 4 дні, додаткові організми, що спричиняли ППІ, були вирощені на 13 днів пізніше, засвідчивши полімікробний характер ППІ. Порівнюючи рано й пізно виявлені організми, дослідники продемонстрували, що рання група містила стафілококи, ентерококи, етректококи й ентеробактерії. Ці організми зросли протягом перших семи днів культивування. Натомість у групі, що зростала переважно 7–14 днів, були різновиди *Propionibacterium*, аеробні грампозитивні бактерії й пептострептококи.

Neut зі співавторами оцінювали 22 пацієнтів із підозрою на септичну нестабільність енопротезу. Вони дійшли висновку, що, коли подовжити час вирощування до 7 днів, частота виявлення інфекційних бактерій зростає з 41 % до 64 % [4]. Bossard зі співавторами рекомендують зберігати зразки культури щонайменше протягом 10 днів, щоб виявити *C. acnes* [10]. У ретроспективному дослідженні вони вивчали 70 випадків інфекції, спричиненої *C. acnes*, і виявили, що в разі скорочення періоду культури до 7 днів діагностика ППІ була втрачена у 21,4 % випадка. Попри рекомендацію щодо 10-денного періоду культури, 6 % випадків інфекції *C. acnes* були ідентифіковані поза 10-денним періодом. Аналогічного висновку щодо *C. acnes* дійшли Framgiamore зі співавторами, які показали, що 14 % випадків виникнення культури були виявлені після сьомого дня в огляді 46 пацієнтів [11].

Крім того, є література, яка передбачає, що потрібен тривалий період інкубації (до 21 дня), щоб мінімізувати культуральнонегативний показник ППІ [12]. Parvizi зі співавторами пропонували зберігати культури принаймні 14 днів, бо, якщо не виділено жодного мікроорганізму, можуть знадобитися додаткові 7 днів інкубації. Додаткові сім днів інкубації можуть допомогти ізолювати «повільні» організми, наприклад мікобактерії та гриби [12]. Використання тривалого інкубаційного періоду може бути корисним у тих випадках, коли жоден організм не ідентифікований до операції.

Виникли нові способи як підвищити рівень виявлення й мінімізувати період культури, потрібний для діагностування ППІ. У проспективному лабораторному дослідженні впродовж семимісячного періоду зразки тканин брали в пацієнтів із

підозрою на ППІ [13]. Усі зразки культивували впродовж 14 днів, використовуючи систему BD BACTEC™. Усі, крім одного із 66 культурнопозитивних випадків ППІ, були виявлені впродовж 3 днів після інкубації. Використання культуральних розробок було важливим, щоб підвищити діагностичну чутливість для ППІ. У пізнішому дослідженні вивчали час для культури анаеробів, запропонувавши сучасну лабораторну процедуру, яка дала б змогу краще виявляти збудників і скоротити час зростання культури [14]. Вони показали, що всі патогенні мікроорганізми можна ідентифікувати впродовж шести днів за допомогою високочутливих середовищ (тіогліколатний бульйон із печінкою) та прямих ідентифікацій за допомогою матричної лазерної десорбції/іонізації (MALDI-TOF).

На сьогодні є безліч методів і технік, які використовують щодо традиційної культури. Наявна література свідчить, що зразки варто зберігати й культивувати принаймні протягом п'яти днів. Якщо є підозра на ППІ із низькими вірулентними організмами або якщо передопераційна культура виявилася негативною і є висока клінічна підозра на ППІ, зразки варто культивувати принаймні 14–21 день.

Автори: *Kier Blevins, Arjun Saxena, Lars Frommelt*

ЗАПИТАННЯ 4: Який стандартний протокол лабораторної культури рекомендований для того, щоб мінімізувати розбіжності між медичними центрами?

Рекомендація: На підставі чинних рекомендацій Американського товариства інфекційних хвороб (IDSA), зразки мають транспортувати у стерильних контейнерах за кімнатної температури та швидко культивувати їх впродовж двогодинного вікна, щоб обмежити їхнє забруднення або висихання й дальше вмирання внаслідок втрати поживних речовин.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Наразі клінічні мікробіологічні лабораторії використовують різні підходи, включно з методологією молекулярної та класичної культури, щоб правильно виявляти патогенні мікроорганізми. У наш час актуально ідентифікувати й далі класифікувати інфіковані патогени. Такі практичні заходи важливі, щоб забезпечити правильне визначення чутливості й відповідної терапії для пацієнтів після того, як ідентифіковано патоген, який призвів до перипротезної інфекції суглоба (ППІ). Стандартні протоколи були запроваджені для мікробіологічних лабораторій, що обслуговують як великі академічні медичні центри, так і програми менших спільнот, щоб забезпечити рівнозначні результати й мінімальний поріг для якості культури зразків [1].

Є безліч чинників, на які варто зважати, коли розглядають стандартизацію культивування зразків. На ідентифікацію культури впливає технологія нанесення на середовище, транспортування зразка, часові межі до досягнення поживних речовин, тип використовуваного середовища й інші чинники. IDSA рекомендує, що всі ортопедичні хірургічні тканини й зразки рідини, відправлені на

культивування після інтраопераційного збирання, мають бути негайно культивовані після транспортування всередину стерильних контейнерів, а час культивування не має перевищувати двох годин [1]. Це має найважливіше значення для часового обмеження, у якому у збудника немає поживних речовин, і для непридатного середовища.

Зазначені рекомендації IDSA вказують на те, який делікатний життєвий цикл прокаріотичних і простих еукаріотичних організмів і як будь-коли під час збирання, транспортування й культивування зразка його може бути порушено або змінено, що призведе до неправильного тлумачення кінцевого результату [1]. Неправильні інтерпретації внаслідок людського суб'єктивізму, автоматизації аналізів або небажаного забруднення можуть і матимуть істотні наслідки для лікування пацієнтів, у яких взяли ці зразки.

Щоб зберегти такий самий рівень впевненості у виявленні ППІ унаслідок ревізійного ТЕС рекомендовано збирати мінімум три зразки інтраопераційно [1, 2]. У проспективному дослідженні Atkins зі співавторами проаналізували 297 ревізійних ТЕС, у яких використані різні способи виявлення збудника, включені в математичний алгоритм, щоб визначити ефективність кожного діагностичного тесту в ідентифікуванні випадків інфікування [3]. Вони рекомендували збирати шість зразків, щоб правильно діагностувати основну інфекцію, і принаймні три зібрані зразки мають забезпечувати зростання основного мікроорганізму, щоб можна було адекватно діагностувати інфекцію [3]. Крім того, дослідники рекомендували лабораторії, у яких не використовують забарвлення за Грамом як клінічний діагностичний інструмент.

Дослідження показали, що є багато досліджень, що досліджують застосування соніфікації імпланта, культури крові й інших нових молекулярних методів, будь-коли введених у стандартну практику, можуть ще більше сприяти діагностуванню ортопедичних хірургічних інфекцій [4–6].

Автори: *Sam Oussedik, Hernan Prieto, Yusuf Mirza*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи має значення передопераційне взяття мазка з нориці у визначенні збудника?

Рекомендація: В разі інфікування після встановлення ендопротеза варто відмовитися від одержання поверхневих культур, отриманих із нориці. Ці культури демонструють низький рівень відповідності з глибокими культурами, тому цінність таких культур обмежена. Крім того, вони можуть заплутати під час прийняття рішень щодо лікування перипротезної інфекції суглоба (ППІ).

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 1 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

У хворих може виникнути рана в ранньому післяопераційному періоді після ендопротезування кульшового й колінного суглоба або нориця в разі хронічної ППІ. Часто культури отримують з цих поверхневих ділянок, зокрема для того, щоб діагностувати глибоку інфекцію або ідентифікувати мікроорганізми-збудники.

Відповідно до визначення ППІ, запропонованого MSIS, і нещодавно підтвердженого визначення ППІ, впровадженого 2018 року, нориця, сполучена з протезом, є найважливішим діагностичним критерієм ППІ [1, 2]. Безпосередній контакт нориці з епітеліальною поверхнею шкіри призводить до її забруднення організмами, які не можуть бути збудниками ППІ. Попри те, що культура нориці й рани, імовірно, позитивна та ізолює організм(и), виділеного в такий спосіб агента не вважають репрезентативним для основної ППІ.

Історично мазок із нориці, найімовірніше, бере свій початок у клінічній практиці діагностування й лікування остеомієліту, у якому передбачено точно ідентифікувати збудник [3]. Літератури про діагностування ППІ обмаль, особливо щодо використання поверхневих культур [4–6], та й попередні дослідження переважно стосуються вибірки пацієнтів із норицею в разі встановлення хронічного остеомієліту [7, 8].

2013 року Міжнародна погоджувальна конференція з перипротезної інфекції (ICM) рекомендувала не використовувати мазкові культури [9]. Tetroault зі співавторами [4] у проспективному мультицентровому дослідженні оцінили корисність культивування культур із нориць після ендопротезування кульшового або колінного суглоба. У цьому дослідженні взяли участь 55 пацієнтів, а науковці повідомили, що поверхневі культури збігаються з глибокими культурами менш ніж у половині когорти (47,3 %) і більш схильні до полімікробних результатів (27,3 % проти 10,9 %, p = 0,023). У 23 випадках (41,8 %) поверхнева культура призвела до зміни схеми антибіотиків. Крім того, у 8 із 10 пацієнтів мазок із нориці давав позитивний результат для організму, не підтверджений іншими тестами. Автори дійшли висновку, що не варто брати поверхневі культури з нориці, якщо встановлено ендопротез кульшового або колінного суглоба. Ці результати були схожі з попередніми дослідження хронічного остеомієліту [7, 8], які також демонстрували низьку кореляцію між норицею й кістковими культурами.

Аналогічно Aggarwal зі співавторами [6] в іншому проспективному дослідженні продемонстрували, що культури мазка не такі ефективні, як тканинні культури, у діагностуванні ППІ. Вони мали більше хибнонегативних і хибнопозитивних результатів, ніж тканинні культури, що призвело до підвищеного ризику неідентифікування або хибного ідентифікування збудників ППІ. Ґрунтуючись на наявних доказах, можемо припустити, що мазки з нориці не відіграють роль в ізолюванні патогенного організму в пацієнтів з ППІ.

Автори: *Kier Blevins, Vanya Gant*

ЗАПИТАННЯ 6: Як потрібно транспортувати зразки синовіальної рідини (у лабораторній вакуумній пробірці, шприцах, флаконах для культур крові тощо), щоб підвищити діагностичну значущість культури?

Рекомендація: Американське товариство інфекційних хвороб (IDSA) рекомендує транспортувати зразки синовіальної рідини у стерильних контейнерах за кімнатної температури. За наявності достатньої кількості синовіальної рідини її варто транспортувати у флаконах для культури крові (аеробні й анаеробні, якщо достатньо зразків для цього) разом із традиційними методами культури, щоб збільшити її діагностичну значущість.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 2 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування

Протягом багатьох століть золотим стандартом під час ідентифікування мікроорганізмів, що спричиняють хвороби, була мікробіологічна культура. Технології культивування, які описав у XIX столітті Кох, не зазнали жодних змін, хоч є багато проблем, пов'язаних із культурою. Одне з таких питань пов'язане з підтримуванням життєздатності організмів, щоб вони належно зростали та їх можна було ідентифікувати під час транспортування [1]. Клінічні мікробіологічні лабораторії мають добре розроблені методології, покликані поліпшити значущість культури, щоб ефективно використовувати її, лікуючи пацієнтів, що мають ризик розвитку інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ) та перипротезної інфекції суглоба (ППІ). Є обмежений доказ, який свідчить, що оптимальний спосіб транспортування (тобто контейнер) дає змогу досягти найвищої діагностичної значущості. У жодному дослідженні не описані розбіжності між транспортуванням персоналом лікарні й автоматизованим транспортуванням вакуумних пробірок і його впливом на значущість культури.

Попри обмежені докази, IDSA рекомендує транспортувати сироваткові пробні зразки ППІ за кімнатної температури у стерильному контейнері, який інкубується впродовж двогодинного вікна для оптимальних результатів культури [2]. Рекомендації також дають змогу припустити, що за наявності великої кількості зразка додаткові 10 мл асептично переносяться в культуру аеробної культури крові й культивуються методами дослідження культури крові. Дослідження показали, що завдяки бульйону із культури крові можна розбавити імунні клітини хазяїна, зокрема запальні чинники й поліморфноядерні лейкоцити, які зумовлюють подальший ріст організмів, не отриманих традиційною культурою [3, 4]. Докази вказують на те, що використання культури синовіальної рідини в пацієнтів із підозрою на септичний артрит підвищує вихід патогенних бактерій [5]. Peel зі співавторами виявили, що, застосовуючи кров для взяття зразків перипротезних тканин, змогли різко підвищити рівень виявлення основної інфекції [5]. Інші способи були випробувані, щоб підвищити чутливість і рівень виявлення в загальному культивуванні. Sebastian зі співавторами визначили, що соніфікація імплантатів і рідини поліпшило діагностичну чутливість культури для ППІ [6]. Наразі є проблемна ситуація щодо оптимального способу транспортування синовіальних зразків, тому дальші дослідження мають визначити методології, що можуть забезпечити високу діагностичну значущість культури.

Оскільки бракує даних, ми рекомендуємо дотримуватися основних принципів IDSA щодо транспортування культури. Зразки культури, взяті під час ортопедичних процедур, мають збирати, використовуючи стерильні інструменти, вміщувати безпосередньо у стерильні флакони та транспортувати до лабораторії якомога швидше. Культури можна транспортувати за кімнатної температури. Значущість зразків зростає, якщо транспортувати й обробляти синовіальну рідину в одній або кількох культурах крові навіть із трохи вищими показниками забруднення бактеріями. Час мінімальної інокуляції середовища та/або завантаження в інкубаційні машини варто мінімізувати й за потреби забезпечити окрему етилендіамінтетрауксусну кислоту (ЕДТА) або гепаринову пробірку для кількості клітин, щоб зберегти первинний зразок для дальшого молекулярного аналізу.

Автори: *Natividad Benito, Robert Barrack, Giuseppe Sessa*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи варто утримуватися від періопераційних антибіотиків до отримання інтраопераційних аспіратів та/або зразків тканини для культури в разі підозри на інфекцію при ревізійному ендопротезуванні суглоба (РТЕС)?

Рекомендація: Введення періопераційних антибіотиків під час ревізійного ендопротезування має ґрунтуватися на рівні підозри на перипротезну інфекцію суглоба (ППІ) та результатах передопераційної культури. Якщо підозра на ППІ низька або якщо збудник ППІ був передопераційно ідентифікований, варто призначати періоперативні антибіотики. Пацієнтам із високою підозрою на ППІ, у яких переважно передопераційні культури негативні, варто утриматися від періопераційних антибіотиків, щоб поліпшити виділення інтраопераційних зразків, узятих для культури.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 81 %, не погодилися — 16 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Хронічна ППІ залишається однією з найскладніших лікувальних умов у галузі ендопротезування. Крім того, коли такі інфекції негативні для культури, їх ще складніше лікувати, адже цільова антибіотикотерапія не можлива. Раніше дослідники продемонстрували, що застосування антибіотиків до визначення збудника підвищує ризик виникнення культурнонегативної інфекції [1]. Проте потреба утримуватися від попередньої антибіотикопрофілактики залишається суперечливою.

У всебічному огляді літератури виявлено вісім досліджень, які оцінювали вплив періопераційної антибіотикопрофілактики на виділення культури (два рандомізовані клінічні дослідження [2, 3], два проспективні когортні дослідження [4, 5], один систематичний огляд літератури [6], три високоякісні ретроспективні дослідження [7–9] із великими когортами пацієнтів, які мали як передопераційні, так і післяопераційні культури).

Загалом література переважно підтримує надання попередньої антибіотикопрофілактики, а не утримання від неї для того, щоб виділити культури. У першому дослідженні, присвяченому критичному вивченню цього питання, було здійснено ретроспективний огляд 171 пацієнта з ППІ [7], підтвердженою позитивною передопераційною культурою. У цьому дослідженні автори спостерігали майже ідентичну хибнонегативну культуру в пацієнтів, які отримували передопераційні антибіотики на початку захворювання (12,5 %), і тих пацієнтів, для яких антибіотики були утримані до одержання культури (8 %) (p = 0,34) Крім того, у всіх випадках інтраопераційні культури виділяють один і той самий організм, що й передопераційні культури. У наступному проспективному дослідженні [5] в одній і тій самій групі науковці виявили 26 випадків зараження колінного суглоба після заміни протеза й порівняли інтраопераційні культури після введення профілактичного антибіотика з передопераційною аспірацією. У всіх випадках інтраопераційні культури дали той самий організм, що й дооперaційна аспірація.

Аналогічно в рандомізованому клінічному дослідженні 65 пацієнтів із ППІ [3] продемонстровано схожу інтраопераційну культуру у 82 % пацієнтів, які отримували профілактичні антибіотики, проти 81 % пацієнтів, для яких антибіотики були утримані. Крім того, у менш рандомізованому клінічному дослідженні [2] виявили однакові показники позитивної внутрішньоопераційної культури в пацієнтів, які отримували антибіотики перед розрізом, і тих, хто їх не отримував.

У проспективному дослідженні, яке використовує інтраопераційний контроль, Bedencic зі співавторами [4] взяли культури до й після введення антибіотиків з тієї самої операційної ділянки й не продемонстрували жодної статистичної різниці між двома наборами культур. Крім того, концентрація антибіотиків перевищувала мінімальну інгібувальну концентрацію у другій культурі. Єдині хибнонегативні результати були у випадках коагулазонегативних стафілококів і *C. acnes*.

У нещодавньому систематичному огляді літератури [3, 6] об'єднані результати семи досліджень показали статистично значущі розбіжності в хибнонегативних культурах, якщо антибіотики були утримані, однак аналіз хронічної ППІ у підгрупах не зміг відтворити цього результату.

Нещодавно ретроспективний огляд 425 ревізійних ТЕКС [8] порівнював культури у 114 пацієнтів, які отримали доопераційну антибіотикопрофілактику, і 284 пацієнтів, у яких антибіотики були утримані до операції. Автори не помітили істотної різниці в культурах між двома групами ($p = 0,78$). Крім того, коли цих пацієнтів класифікували згідно з критеріями діагностики ППІ за MSIS, не було істотної різниці в рівнях інфікування, виявлених між цими двома групами (7,1 % у групі передопераційної профілактики проти 6,7 % у групі з утриманими антибіотиками, $p = 0,88$). Автори дійшли висновку, що припинення передопераційної профілактики, покликане максимізувати культури, імовірно, не таке критичне, як вважали раніше.

Ще в одному нещодавньому ретроспективному огляді 110 пацієнтів [9], що зазнали ортопедичних втручань, дослідники оцінили антибіотикопрофілактику впродовж 30–60 хвилин до операції щодо позитивної культури *C. acnes* і суглобової інфекції [9]. Дослідження розподілило пацієнтів на дві когорти: інфіковані випадки із двома або більше позитивними культурами (64 пацієнти) і забруднені випадки, коли менше ніж дві позитивні культури (46 пацієнтів). Хоч пацієнти в інфікованій когорті частіше отримували періопераційну профілактику (72,8 % проти 55,8 %, $p < 0,001$), дослідники не виявили різниці щодо часу до позитивної культури незалежно від призначення періопераційних антибіотиків (7,07 дня проти 7,11 дня, $p = 0,300$). Крім того, не було встановлено зв'язку між призначенням періопераційних антибіотиків й часткою позитивної вибірки (71,6 % проти 65,9 %, $p = 0,390$).

Як і в раніше згаданих дослідженнях, автори дійшли висновку на користь застосування передопераційної антибіотикопрофілактики для захисту від хірургічного інфікування.

Загалом дослідники вважають, що не варто припиняти антибіотикопрофілактику перед операцією, якщо є підозра на перипротезну інфекцію суглоба. Потрібно, утім, зауважити, що одне загальне обмеження в зазначених дослідженнях залишається схожим із діагностичними тестами (змінна кількість інтраопераційних культур і невикористання ультразвукової терапії). Однак, зважаючи на те, що є досить велика хибнонегативна частота інтраопераційних культур, особливо

в низьковірулентних організмів, ми рекомендуємо отримувати передопераційну аспірацію після перерви у вживанні антибіотиків, щоб допомогти ідентифікувати збудник перед ревізійною операцією.

Автори: *María Eugenia Portillo, Tiziana Ascione, Michael O'Malley*

ЗАПИТАННЯ 8: Як варто чинити, якщо є різні результати між інтраопераційними тканинними культурами (ТК) та результатом після соніфікації імпланта?

Рекомендація: Доказів того, як варто ставитися до суперечливих результатів інтраопераційних ТК та результатом після соніфікації імпланта, усе ще немає. Поточні дослідження показують, що сонікація створює чудову чутливість і специфічність в ідентифікації патогенів ППІ. Статистична достовірність наявна, якщо є ≥ 5 колонієутворювальних одиниць (КУО) як оптимальний пороговий показник для позитивної культури зі змиву після соніфікації, однак клінічних результатів і їх підтвердження бракує. Ми рекомендуємо оцінювати такі дані з огляду на наявну клінічну картину.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 86 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 8 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Найважливішим викликом у діагностуванні й лікуванні перипротезних інфекцій суглоба (ППІ) є точне визначення збудника [12]. Традиційні культурні методи синовіальної рідини й інтраопераційні тканинні культури мають неприйнятно низьку чутливість (0,65) [1, 5, 12–15]. Більшість організмів, виділених у ППІ, перебувають у біоплівці, де вони метаболічно менш активні й оточені глікокаліксом, який захищає їх від антибіотиків та імунної системи хазяїна [16]. Сонікація — це процес, за допомогою якого біоплівку витісняють з вилученого протеза за допомогою ультразвуку, даючи змогу цим бактеріям бути доступними для культур [1].

Ультразвукова культура рідинни показала послідовно чудову чутливість над інтраопераційною ТК у діагностуванні ППІ [1–5, 7, 9, 10]. Trampuz зі співавторами з клініки Мауо опублікували одну з найперших і найпомітніших проспективних серій випадків використання ультразвукової терапії в діагностиці ППІ [1]. Вони повідомили про 331 пацієнта з асептичною (n = 253) і септичною (n = 79) нестабільністю й порівняли синовіальну рідину, тканинну й ультразвукову культуру рідинни. Чутливість і специфічність ультразвукової культури рідини (УКР) становили відповідно 78,5 % та 98,8 % і були набагато більші за відповідні показники синовіальної рідини (56,3 % та 99,2 %) і тканини (60,8 % та 98,1 %). Нещодавно Rothenberg зі співавторами опублікували дослідження 503 ультразвукових культур і виявили чутливість 97,0 % і специфічність 90,0 %, тоді як у ТК вони становили 70,0 % та 97,0 % відповідно [9]. Є також два мета-аналізи щодо ультразвукової діагностики й діагностики ППІ [17,18]. Zhai опублікував перший 2013 року, повідомивши про чутливість 80 % і специфічність 95 % [17]. Liu 2017 року підтвердив ці результати й разом із додатковими дослідженнями

повідомив про чутливість 79 % та специфічність 95 % [18]. Крім того, ультразвукова культура рідинни збільшує ізоляцію патогенних мікроорганізмів, коли антибіотикотерапію припиняють упродовж двох тижнів після операції [1].

Як і за будь-якого мікробіологічного процесу, сонікація має потенціал для забруднення, що дає хибнопозитивні результати культури [5, 13, 19]. Тому важливо під час аналізу результатів сонікаційних культур визначити, що кваліфікують як позитивну культуру. Сонікаційні культури часто визначають кількісно, використовуючи КУО. Trampuz рекомендує використовувати ≥ 5 КУО як точку порогового значення для позитивного результату, щоб оптимізувати специфічність та обмежити хибнопозитивні результати [1]. Rothenberg зі співавторами проаналізували результати 503 сонікаційних протезів і самостійно визначили, що ≥ 5 КУО — це оптимальний поріг діагностування інфекції з чутливістю 0,97 та специфічністю 0,90 [9]. В інших опублікованих дослідженнях повідомляли про порогові значення 1, 3, 5, 20 і 50 КУО, однак такі дані не мали статистичного методу визначення цього значення [2, 10, 14, 20–22]. У мета-аналізі, який опублікував Zhai, автори повідомили, що оптимальне порогове значення ≥ 5 КУО [17].

Trampuz виявив 14 із 79 (18 %) пацієнтів з ППІ, які мали позитивний УКР, але негативні ТК [1]. Holika зі співавторами встановили, що культивовані різновиди бактерій різняться між УКР та ТК у шести випадках [2]. Portillo повідомив, що УКР виявили набагато більше патогенів (62 проти 45, p <0,001) і більшу кількість випадків ППІ, ніж ТК (56 проти 41, p <0,01) [6]. Інші дослідження показали більшу бактеріальну ізоляцію в УКР, ніж у ТК [3, 7, 8, 10, 11]. У жодному з цих досліджень не було повідомлено про клінічне втручання або спостереження. У нещодавньому дослідженні Rothenberg зі співавторами повідомили про результати 503 ревізійних ендопротезувань із дворічним періодом спостереженням [9]. 325 цих пацієнтів вважали асептичними під час хірургічного втручання на основі критеріїв MSIS (53 із 325 мали позитивну УКР і негативну ТК після операції, а 24 мали ≥ 5 КУО/таблетку). Зрештою, 18 із 53 (34 %) уживали антибіотики на розсуд хірурга й команди з інфекційних хвороб. За середнього спостереження за 22 місяці лише 4 із 53 пацієнтів (7 %) потребували хірургічного втручання. Лише 3 із 24 пацієнтів (13 %) з ≥ 5 КУО потребували повторної терапії. Дальші дослідження потрібні, щоб клінічно підтвердити рекомендації щодо ≥ 5 КУО як показника справжньої інфекції.

Попри наявність кількох досліджень, які підтримують соніфікацію, як гарний метод мікробіологічної діагностики над тканинною культурою, є кілька обмежень. По-перше, дослідження щодо визначення MSIS використовували більш скорочену систему, яка може неправильно діагностувати пацієнтів як не інфікованих [23]. Крім того, кількість зібраних тканинних зразків значно варіювала між дослідженнями від двох до дев'яти випадків [2, 3, 10]. Ці невідповідності впливають на звітність про чутливість та специфічність у цьому звіті й обмежують переконливість рекомендацій. Дальші дослідження з клінічними результатами та обґрунтованістю є нагальними.

Автори: *Rajesh Malhotra, Syed Shahid Noor, Barry Brause*

ЗАПИТАННЯ 9: Чи доцільно ідентифікувати кислотостійкі бактерії (КСБ) та грибки в разі підозри на перипротезну інфекцію (ППІ)?

Рекомендація: Ні. Тестування на КСБ та грибки не потрібно здійснювати регулярно, якщо є підозра на ППІ. Дослідження підозрілих випадків ІОХВ/ППІ варто обмежити лише тими пацієнтами, які мають підвищений ризик виникнення атипових інфекцій, зокрема (А) імунокомпрометованого хазяїна; (Б) попередню історію атипової інфекції; (В) те, що пацієнт живе в районі з ендемічними атиповими інфекціями; (Г) культурнонегативну ППІ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

ППІ, спричинена мікобактеріями та грибками, трапляється зрідка [1, 2]. У міжнародному мультицентровому дослідженні показник мікобактеріальних і грибкових ППІ, як повідомляли, становив 0,3 % і 1,2 % відповідно [3]. Практика рутинної культури КСБ та грибка в разі підозри на ППІ збільшує витрати для окремих пацієнтів і системи охорони здоров'я [4, 5]. Тому запропоновано оцінити лише атипові патогенні мікроорганізми в пацієнтів із вищою, ніж звичайна, імовірністю виникнення ППІ [6, 7].

Пацієнти з ППІ, результати оперативного втручання яких містять гістологічні висновки, що свідчать про гранулематозну хворобу, повинні мати зразки культури для атипових інфекцій. Зразки культури для атипових патогенів також можна оцінити, якщо після семи днів культура негативна для будь-якого патогена ППІ. У зв'язку з цим Wadey зі співавторами описали підхід, який варто використовувати під час операцій, згідно з яким частини тканини з кожного звичайного зразка культури зберігаються, але не культивуються протягом семи днів після операції. Якщо побоювання щодо можливого атипового збудника виникають після операції, мікобактеріальні культури й культури грибків можуть бути отримані з використанням збережених зразків [4]. Затримка культивування має бути схвалена як мікробіологічно прийнятна.

Це обґрунтування змінне, адже виникнення мікобактеріальних і грибкових перипротезних інфекцій суглоба може стати помітнішим. Огляд літератури не забезпечив високоякісних досліджень щодо звичайного тестування грибків та КСБ у разі підозри на ППІ. На підставі наявної літератури [1, 4, 6, 8] ми рекомендуємо селективні КСБ і грибкові культури, якщо є підозра на ІОХВ/ППІ, лише за таких обставин: (А) імунодефіцит хазяїна; (Б) попередня історія атипової інфекції, (В) пацієнт живе в районі з ендемічними атиповими інфекціями; (Г) культурнонегативна ППІ.

2.4. Ізоляція патогена

Автори: *Fernando Motta, William Li*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи є спосіб виявити прикріплені мікроорганізми, які спричинили інфекцію після ортопедичних операцій?

Рекомендація: Так. Молекулярні методи, як-от полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), секвенування нового покоління (СНП) і синовіальні біомаркери, зокрема α-дефензин або лейкоцитарна естераза, стали ефективними способами виявлення ППІ із негативними культурами, хоч дані щодо ПЛР суперечливі. Сонікація експлантованих протезувань може підвищити сприйнятливість до типових культур і ПЛР.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 85 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Колонізація протезів прикріпленими бактеріями — це небезпечне ускладнення ортопедичних операцій. Такі мікроорганізми фіксуються на поверхні протезних імплантатів та утворюють колонію нерухомих бактерій, з'єднаних позаклітинним матриксом полімерних речовин, відомих як біоплівка [1]. Наявність біоплівки на протезних імплантатах, особливо протезних суглобів, ускладнює виявлення й лікування інфекцій [2]. Щоб діагностувати ППІ, часто використовують мультикритерії, запропоновані MSIS, бо загальноприйнятого стандартного методу для остаточного виявлення ППІ немає [3, 4]. Критерії MSIS застосовують отримання культур аспірата суглоба або тканини перипротезної зони як один з основних критеріїв для підтвердження наявності патогенів у протезному суглобі. На жаль, у разі виявлення біоплівки культури можуть бути сумнівні [5, 6]. Внутрішньоопераційні культури самі собою також можуть мати високий рівень хибнопозитивних результатів і зараження [7]. Отже, були запропоновані альтернативні методи, які підтверджують наявність організмів у ППІ [8, 9]. Деякі з цих методів діагностики охоплюють ПЛР, СНП, сонікацію протезувань і біомаркери суглоба.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)

Використання ПЛР, щоб виявити бактеріальні нуклеїнові кислоти в разі інфекцій протезувань, може бути ефективним способом виявлення прикріплених мікроорганізмів, не помічених у культурах [10, 11]. ПЛР-секвенування бактеріальних рибосомних нуклеїнових кислот на відміну від культури показало вищу чутливість у виявленні бактерій, так само як і у визначенні полімікробних інфекцій, які культура не виявляє [12–15]. Jahoda зі співавторами дослідили, що за допомогою ПЛР можна зафіксувати лише 590 колонієутворювальних одиниць *S. aureus*, що робить можливим виявлення ППІ навіть у разі застосування антибіотиків [11]. ПЛР також продемонструвала переваги у виявленні генів, відповідальних за формування біоплівки, і стійкість до метициліну [11, 16].

Хоч література описує переваги ПЛР, є дані, які свідчать, що ефективність ПЛР не така висока, як вважали раніше. Дослідження показали, що ПЛР має таку саму або меншу чутливість до виявлення бактерій у ППІ, як і традиційні культури [17–20]. Також стало відомо, що останніми роками ПЛР має сумнівну чутливість. Метааналіз, який виконали Jun зі співавторами, переглянувши онлайн-бази даних із 2013 до 2017 року, показав, що відбулося зниження загальної чутливості порівняно з попереднім метааналізом, який виконали Qu зі співавторами 2013 року (0,76 (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,65–0,85) проти 0,86 (95 % ДІ — 0,77–0,92) відповідно) без змін у специфічності [21, 22].

Секвенування нового покоління

Останнім часом СНП також довело свою ефективність у діагностуванні культуральнонегативних ППІ. У проспективному дослідженні Tarabichi зі співавторами оцінювали точність СНП у виявленні ППІ у 78 пацієнтів, які зазнали повторної операції або первинного ендопротезування. СНП виявило інфекції у 25 із 28 випадків, які вважали ППІ за критеріями MSIS (95 % ДІ від 71,8 % до 97,7 %), тоді як культури змогли виявити лише 17 випадків (95 % ДІ від 40,6 % до 78,5 %). У випадках, коли і культури, і СНП були позитивні, СНП також демонструвало високий рівень подібності до традиційних культур [23].

СНП також продемонструвало високий рівень виявлення у зразках синовіальної рідини. В іншому дослідженні Tarabichi зі співавторами проаналізували 86 зразків синовіальної рідини із кульшових або колінних суглобів пацієнтів, які зазнали обстеження щодо ППІ. Вони виявили, що СНП мало позитивний результат у 10 зразках із негативною культурою. П'ять із цих зразків мали підвищені запальні біомаркери, які вказували на інфекційний процес, тоді як інші п'ять їх не виявили. Ці результати припускають, що СНП може бути доречним способом для виявлення ППІ протягом доопераційного періоду, але також може зазнавати ризику хибнопозитивних результатів [24].

Додатково до виявлення протезних інфекцій, СНП також може бути корисне в ідентифікації патогенних мікроорганізмів у культуральнонегативних ППІ [23]. Крім того, швидкість, з якою СНП може досліджувати весь геном, робить його чудовою альтернативою ПЛР [25]. Тоді як СНП має неперевершену властивість як потужна діагностична методика для культуральнонегативних ППІ, є обмежені дані, які показують його ефективність у діагностиці інших протезних інфекцій. Утім, безпосередньо ефективність ПЛР і СНП не порівнювано. Нарешті, важливо зважати на те, що висока чутливість може наражати СНП на високий показник хибнопозитивних результатів і помилковий діагноз ППІ [25].

Сонікація

Під час тестування на інфекцію виявили, що застосування сонікації, щоб зруйнувати біоплівку у протезних імплантатах, підвищує чутливість як культур, так і ПЛР. У проспективному дослідженні Tani зі співавторами порівняли чутливість і специфічність культур, отриманих з оброблених ультразвуком експлантів і звичайних культур тканин перипротезної зони 114 пацієнтів, які зазнали повторної операції ендопротезування кульшового й колінного суглобів через ППІ та асептичне розхитування. Оброблені ультразвуком культури мали набагато вищу чутливість, ніж звичайні культури (77,0 % проти 55,7 %). Жодних істотних відмінностей у специфічності будь-якого методу помічено не було [26].

Є деякі дослідження, які передбачають, що у виявленні культуральнонегативних ППІ, оброблення протеза ультразвуком може поліпшити діагностичну спроможність ПЛР [27–29]. Однак їхня статистична значущість залишається суперечливою. У недавньому метааналізі дев'яти досліджень, присвячених ефективності сонікації в разі ПЛР, який виконали Liu зі співавторами [30], виявлено, що ПЛР для оброблення протезної рідини ультразвуком повинна мати клінічно прийнятні діагностичні значення для виявлення ППІ з об'єднаною сприйнятливістю 75 % (95% ДІ від 0,71 до 0,79) і специфічністю 96 % (95% ДІ від 0,94 до 0,97) [30].

Біомаркери суглоба

Запальні біомаркери у крові, як-от швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивний білок (СРБ), а також естераза лейкоцитів синовіальної рідини, були частиною критеріїв MSIS 2011 року та критеріїв модифікації консенсусної групи 2013 року в діагностиці ППІ [3, 31]. До оновлених критеріїв MSIS, які висунули Parvizi зі співавторами 2018 року, додано наявність синовіального α-дефензину й синовіального СРБ як критеріїв діагностування ППІ [4]. Також було досліджено, що синовіальні біомаркери, зокрема лейкоцитарна естераза й α-дефензин, мають високу сприйнятливість і специфічність у діагностиці ППІ і є більш специфічні, ніж сироваткові запальні біомаркери [32–34]. Перевага цих біомаркерів полягає в тому, що вони швидші й менш інвазивні, ніж традиційні культури. Аналізи на біомаркери також не потребують збирання проб тканини, тому їх можна виконувати на синовіальних рідинах, що збільшує переваги цих тестів у разі діагностування ППІ під час доопераційного періоду. Основним недоліком суглобових біомаркерів є те, що вони можуть вказувати лише на наявність інфекції, а не на її специфіку. Тому біомаркери найкраще використовувати як попередній індикатор наявності або відсутності інфекції суглобів. Щоб ліпше визначити природу інфекції, потрібно застосовувати діагностичні аналізи, зокрема ПЛР, СНП або культури.

Висновок

Є багато методів, щоб виявляти прикріплені мікроорганізми в інфекціях після ортопедичних операцій. Застосування ПЛР у діагностиці культуральнонегативних ППІ виявило більшу чутливість, ніж традиційні культури, але маємо й суперечливі дані. Використання запальних біомаркерів крові у синовіальній рідині також ефективне, але не може характеризувати природу інфекції або залучення організму до патологічного процесу. СНП — це новий тест, який може визначати присутність прикріплених мікроорганізмів із більшою точністю та швидкістю, ніж традиційні культури. Нарешті, оброблення експлантів ультразвуком виявило покращення чутливості як культур, так і ПЛР у діагностуванні інфекцій протеза.

Автори: *Óliver Marín-Peña, Majd Tarabichi, Karan Goswami*

ЗАПИТАННЯ 2: Який тип зразка (тканина, рідина тощо) є кращим для молекулярного аналізу під час діагностування ортопедичних інфекцій?

Рекомендація: Щоб діагностувати ортопедичні інфекції, розроблено кілька молекулярних методів, покликаних забезпечити життєздатну альтернативу, незалежну від культури. Утім, через відмінності між дослідженнями щодо методів і різноманітність зібраних зразків, усе ще складно рекомендувати взяття того або іншого типу зразка. Ми все-таки не можемо рекомендувати єдиний молекулярний

діагностичний тест, тому потрібно ретельно оцінювати індивідуальний метод (локалізація, обсяг, середовище, температура та транспортування), щоб належно зібрати й виділити результати відповідних зразків.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 87 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 11 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Виявлення заразного організму є обов'язковою умовою для лікування періпротезної інфекції суглобів (ППІ) [1, 2]. На жаль, сучасні методи, а саме культура, не справлялися на рівні, на якому зазвичай ідентифікують заразний організм, при цьому до половини ППІ не виявляли жодного відомого патогена в мікробіологічній культурі [3–7]. Щоб розв'язати цю проблему, дослідили кілька молекулярних методів, однак жоден із них не зарекомендував себе як кращий за інші. Ба більше, оптимальний тип зразка для максимізації чутливості та специфічності таких технологій є ще більшою дилемою.

Звичайні культури часто залежать від синовіальної рідини після аспірації, коли це можливо, а також від численних зразків тканини, отриманих під час операції. Мазки значною мірою втратили популярність, що свідчить про брак у них чутливості та специфічності [8]. Культура ультразвукової рідини виявила деякі перспективи, однак суперечливі результати й потреба спеціального обладнання роблять неможливим її звичайне використання [9].

Синовіальна рідина

Синовіальна рідина була широко вивчена як вихідний матеріал для виявлення збудника в ППІ. Вдало добувши рідини протягом доопераційного періоду, хірург може отримати важливу інформацію, що допоможе надалі оперативно контролювати пацієнта з ППІ. Різні дослідження повідомляють про молекулярну діагностику на основі синовіальної рідини окремо або паралельно з іншими типами зразків. У дослідженні Huan зі співавторами зібрали зразки періпротезної тканини, рідини для оброблення ультразвуком і синовіальної рідини як для культури, так і для 16S полімеразної ланцюгової реакції широкого спектра дії (ПЛР). Автори дійшли висновку, що ПЛР рідини для оброблення ультразвуком і синовіальної рідини була чутливіша, ніж ПЛР періпротезної тканини, не виказуючи відмінності у специфічності [10]. Численні дослідження показали перевагу ПЛР синовіальної рідини над звичайною культурою, однак ці дослідження просто оцінювали синовіальну рідину, прямо не порівнюючи її з іншими типами зразків [4, 11–13]. Навпаки, дослідження, що порівнює комбіновану чутливість і специфічність культури суглобової рідини, рівні С-реактивного білка в сироватці та ПЛР синовіальної рідини, показало гірші результати.

Тканина в періпротезній зоні

Тканина в періпротезній зоні є корисним зразком через її достатню кількість, на відміну від синовіальної рідини, яка наявна лише в обмеженій кількості, якщо взагалі є. У метааналізі Qu зі співавторами порівняли тканину, синовіальну рідину й рідину для оброблення ультразвуком, і дійшли висновку, що зразки тканини виявляють максимальну чутливість, а рідина для оброблення ультразвуком допомагає оптимізувати специфічність [14]. В інших дослідженнях стверджують,

що ПЛР тканини поступається культурі, проте ці дослідження були зосереджені на порівнянні культури соніфікованої рідини/ПЛР і тканини [15, 16].

Мазок

Мазки використовували обмежено для молекулярного аналізу. Omar зі співавторами порівнювали мазки, дібрані для ПЛР 16S рРНК, із тими, які вибрані для культури тканин, і показали вищу чутливість у ПЛР, ніж у культури тканини. Це єдиний звіт, у якому оцінюють використання мазківів для молекулярної діагностики ППІ. Проте в цьому дослідженні безпосередньо не порівняні мазки з іншими типами зразків [17].

Хоч ПЛР 16S рРНК становить основну частину досліджень, які надають різні типи зразків, виникли статті про нові методи, зокрема секвенування нового покоління, яке також потребує додаткового вивчення, щоб можна було визначити оптимальний тип зразків [18–20]. З'являються дані, які свідчать про те, що використання марлевих або більших мазківів, здатних потенційно займати велику площу поверхні під час операції, може забезпечити кращий результат секвенування. Нарешті, потрібно зазначити, що оптимальний тип зразка для молекулярного аналізу ППІ залишається невідомим. Є велика гетерогенність між дослідженнями оцінних методів так само, як і аналізованих зразків. Як частину діагностичного обстеження, ретельне оцінювання конкретних методів рекомендоване, якщо використані ці технології.

Автори: *Pablo S. Corona, Daniel Monsalvo, Hamidreza Yazdi, Matias Vicente*

ЗАПИТАННЯ 3: Який найкращий спосіб діагностики для виявлення *C. acnes* ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Мікробіологічні культури, інкубовані протягом тривалого періоду (до 14 днів), на сьогодні вважають найкращим діагностичним методом для виявлення *C. acnes*. Вважають, що субкультура в тіогліколевому бульйоні покращує вироблення культури для *C. acnes*.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

C. acnes — це анаеробна, аеротолерантна, неспоротвірна, грампозитивна бактерія, що повільно зростає [1]. Вона становить частину нормального мікробіому шкіри й розташована у глибших шарах [2]. Штами, ізольовані у випадках інвазивних інфекцій (особливо навколо ортопедичних імплантатів), відрізняються від ідентифікованих на поверхні шкіри своєю здатністю продукувати біоплівки [3, 4]. Діагностика інфекцій низького ступеня після ТЕС часто дуже складна, оскільки клінічна симптоматика й діагностичні дослідження можуть бути суперечливі [5, 6]. *C. acnes* також є поширеним збудником зараження бактеріальних культур, тому показники відновлення цього організму з перипротезних зразків не завжди точні [7].

Клінічні ознаки й симптоми

Діагностика ППІ кульшового та колінного суглоба, спричиненої *C. acnes*, залишається проблемною насамперед через її невиражений характер, який зумовлює

не більш класичні ознаки інфекції, а виявляє основні симптоми, як-от біль і малорухливість [6–9].

Сироваткові біомаркери

Tebruegge зі співавторами виявили, що кількість лейкоцитів була в нормі у 75 % ортопедичних інфекцій, спричинених *C. acnes* [10], а деякі дослідження показують, що швидкість осідання еритроцитів у сироватці і С-реактивний білок мають низьку чутливість у разі інфекцій низького рівня [5, 7, 10–14]. У дослідженні, сфокусованому на інфекціях тотального ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС), спричинених *C. acnes* [8], Nodzo зі співавторами виявили, що рівні ШОЕ і СРБ були статистично нижчі у групі із ППІ, спричиненою *C. acnes*, ніж в інфекцій ТЕКС, спричинених *Staphylococcus aureus* (ШОЕ: 23 мм на годину проти 56 мм на годину, СРБ: 2,0 мг/дл проти 5,9 мг/дл). У проспективному дослідженні Grosso зі співавторами [15] у 69 пацієнтів, яким виконали ревізійне ендопротезування плеча, сироватковий ІЛ-6 не був ефективним маркером для діагностування інфекції.

Синовіальні біомаркери

Дослідники повідомляли, що під час діагностування ППІ кульшового й колінного суглобів кількість лейкоцитів у синовіальній рідині й відсоток нейтрофілів мають високу чутливість і специфічність. Корисність пропонованих граничних точок у разі інфекцій низького рівня невідома [13, 19]. У дослідженні Nodzo зі співавторами, у якому порівняли 16 ТЕКС через ППІ, спричинену *C. acnes*, із 30 інфекціями ТЕКС, спричиненими *S. aureus* [8], автори виявили, що середнє значення кількості лейкоцитів синовіальної рідини у групі *C. acnes* становила 19 950 клітин/мм^3. Це було схоже на їхню кількість у групі *S. aureus* (26 250 клітин/мм^3, p = 0,31), як і середній відсоток поліморфноядерних клітин у синовіальній рідині (95,5 % проти 95 % відповідно, p = 0,13).

Щодо синовіального IL-6, то нещодавнє дослідження виявило міцний зв'язок між підвищеним рівнем IL-6 у синовіальній рідині й позитивною культурою *S. aureus* [20] у разі ППІ плеча.

Наявність лейкоцитарної естерази (ЛЕ) у синовіальній рідині нещодавно була запропонована як швидкий та ефективний маркер ППІ [21]. Її доречність у випадках інфекції низького рівня не була повністю досліджена. У проспективному дослідженні, сфокусованому на ендопротезуванні плеча, чутливість ЛЕ становила 30 %, а специфічність — 67 %. *C. acnes* були ізольовані в 63 % усіх позитивних культур.

Численні дослідження вказують на те, що α-дефензин-1 є цінним біомаркером для діагностуванні ППІ [22–25]. Хоч α-дефензин довів свою корисність незалежно від типу організму [26], його застосування у випадках патогенів низького рівня, зокрема *C. acnes*, є предметом суперечок. У нещодавньому проспективному дослідженні Frangiamore зі співавторами оцінили 33 випадки ендопротезування плеча щодо інфекції [27]. Дослідники виявили, що в діагностуванні ППІ плеча α-дефензин продемонстрував чутливість — 63 %, специфічність — 95% і площу під кривою (AUC) — 0,78. Хоч чутливість 63 % — це не ідеальний показник для виявлення всіх інфекцій серед випадків зараження, однак науковці дійшли висновку, що це все одно ліпше, ніж в інших передопераційних тестів. Вони також виявили міцний зв'язок між рівнем α-дефензину та зростанням *C. acnes* порівняно з культурою, де немає росту. Ризик отримання хибнонегативних результатів

α-дефензину [28] мають враховувати щодо інфекцій низького рівня, а також потрібно зважати на той факт, що тест на α-дефензин не дає інформації щодо ідентифікаційних характеристик інфекційного патогена.

Отже, корисність сироваткових і синовіальних маркерів у діагностуванні ППІ, спричиненої *C. acnes*, залишається нез'ясованою й потребує вдосконалення.

Метод культивування

C. acnes — це примхливі бактерії, що повільно зростають і потребують більшого інкубаційного періоду, ніж ті, які зазвичай використовують для ортопедичних зразків. Тривалий час *C. acnes* був зрідка діагностований у разі інфекцій кісток і суглобів через короткий період культивування, який зазвичай використовують у діагностичних лабораторіях [29–31]. У дослідженні [8], у якому порівнювали інфекції ТЕКС, спричинені *C. acnes* (16 випадків), та інфекції ТЕКС, спричинені *S. aureus* (30 випадків), проміжок часу для зростання культури у групі *C. acnes* становив 8,3 ± 2,0 дня, тоді як проміжок часу для отримання результатів культур *S. aureus* становив 1,8 ± 0,8 дня (p <0,0001). В іншому дослідженні культури *C. acnes* стали позитивними через 3–27 днів після операції (45 % культур стали позитивними через 1 тиждень, 86 % через 2 тижні, 97 % через 3 тижні і 100 % через 4 тижні), а отже, хибнонегативні культури для *C. acnes* можуть бути результатом короткого інкубаційного періоду або недостатньої кількості зразків культур [11]. З другого боку, продовження інкубації до певної точки (наприклад, понад 14 днів) може призвести до високого відсотку хибнопозитивних результатів культивування, оскільки *C. acnes* — поширений збудник зараження культури в мікробіологічних лабораторіях.

Загальновідомо, що за умови використання звичайних культур для зростання *C. acnes* потрібно понад п'ять інкубаційних днів [32], але в науковій спільноті найвідповідніший час культивування є предметом суперечок. Нещодавні дослідження рекомендують тривалий час культивування — до 14 днів [31, 33], проте продовження інкубаційного періоду є дорогим і працевитратним, а також може збільшити ймовірність виявлення клінічно не значущих організмів. Дослідження показало, що семи днів інкубації має бути достатньо, щоб точно виявити інфекції, пов'язані з ортопедичними імплантатами [34]. У цьому дослідженні 96,6 % інфекцій були виявлені протягом 7 днів, проте *C. acnes* спричинив лише одну із 58 досліджених інфекцій. Дослідження Bossard зі співавторами [30], у якому оцінювали 70 пацієнтів з ортопедичними інфекціями, спричиненими *C. acnes*, виявило, що скорочення часу культивування до 7 днів призвело до помилкового діагнозу в 15 пацієнтів (21,4 %). Крім того, дослідження показало, що продовження часу культивування до понад 10 днів не поліпшило чутливості. Отже, автори рекомендують 10-денне культивування з дальшою сліпою субкультурою в тіогліколевому бульйоні у випадках, коли підозра на інфекцію, спричинену *C. acnes*, висока. Дослідники виявили, що культура біопсії тканини в тіогліколевому бульйоні показала велику різницю в медіані часу до позитивного результату (p = 0,0001) порівняно з іншими методами. Тіогліколевий бульйон був найефективнішим в ізолюванні *C. acnes* (чутливість 66,3 % у зразках тканини і 75 % у зразках кістки) з істотно різними результатами, ніж результати для аеробних та анаеробних чашок з агаром (чутливість 5,1 % і 42,1 % відповідно, p = 0,0001).

Культура протягом 10 днів для ізолювання *C. acnes* також підтверджена іншим дослідженням Frangiamore зі співавторами [35], у якому оцінено пацієнтів

з ендопротезуванням плеча. У нещодавньому дослідженні Rieber зі співавторами виявили анаеробну культуру в доданому тіогліколевому бульйоні протягом шести днів, підкреслюючи важливість застосування цього живильного середовища, покликану досконаліше виявляти такі патогени [14].

Є побоювання, що більш тривалі інкубаційні періоди можуть дати хибнопозитивні результати через зараження зразка й не сприятимуть виявленню справжніх інфекцій. У дослідженні, яке виконали Bossard зі співавторами, 61,7 % зразків, належних до групи без інфекції, були зафіксовані після 7-го дня. Ці результати порівнювали з іншим дослідженням Butler-Wuet зі співавторами, у якому продемонстровано 21,7 % випадків із лише 1 позитивним зразком *C. acnes*, позначеним як неінфекційний, що став позитивним після 13 дня [31]. Співвідношення позитивних культур і терміну зростання культури може допомогти відрізнити істиннопозитивний результат від хибнопозитивного. У ретроспективному дослідженні 46 випадків ревізійного ендопротезування плеча, у яких була виявлена позитивна культура *C. acnes*, час для зростання культури був набагато коротший у групі з імовірною істиннопозитивною культурою (p = 0,002), ніж у групі з імовірним збудником зараження (середнє значення — 5 днів проти 9 днів). Набагато менша кількість днів для зростання культури була продемонстрована у випадках із більшою кількістю позитивних культур (p = 0,001) і більшою часткою позитивних культур [35]. Зразки ППІ (істиннопозитивні) мали в 6,3 раза більше ймовірності того, що два культуральні середовища, позитивні щодо зростання *C. acnes*, ніж зразки, отримані від недіагностичних подій, тому автори вважали, що єдиний культуральнопозитивний зразок за браком гістологічних даних не діагностичний і радше становить зараження [5, 31].

Нещодавні дослідження показали вищу ефективність методу культивування ультразвукової рідини для імплантатів порівняно з традиційною культурою тканин у перипротезній зоні у разі виявлення бактерій у пацієнтів із тотальним ендопротезуваням колінного та кульшового суглоба через його здатність руйнувати мембрани біоплівки [36]. Така ефективність у разі інфекції, спричиненої *C. acnes*, є предметом суперечок. Щоб виявити конкретну інфекцію протезованого плеча, Piper зі співавторами [37], вивчивши оброблення імплантату ультразвуком, проаналізували 136 пацієнтів, які зазнали ендопротезування або резекції плеча, і встановили, що культура рідини, обробленої ультразвуком, була чутливіша за культуру тканини в перипротезній зоні (66,7 % проти 54,5 % відповідно, p = 0,046). У нещодавньому дослідженні Portillo зі співавторами, присвяченому вивченню чутливості сонікації у 39 ортопедичних інфекцій, пов'язаних з імплантатами, включно із 5 випадками інфекції, спричиненої *C. acnes*, виявлені всі 5 інфекцій, спричинені *C. acnes*, унаслідок оброблення ультразвуком, і лише дві за допомогою традиційних культур тканин [38]. Утім, інші автори не виявили переваг у використанні оброблення ультразвуком у разі ППІ, спричиненої *C. acnes*. У нещодавньому дослідженні Bossard зі співавторами вивчали оптимальний час культивування для ізоляції *C. acnes* [30], виконавши субаналіз 35 випадків із ППІ, спричиненою *C. acnes*, і виявили 96,2 % чутливості до зразків біопсії тканини (25/26 випадків) із щонайменше однією позитивною культурою порівняно з чутливістю рідини, обробленої ультразвуком, — 46,2 % (12/26). Grosso зі співавторами оцінювали застосування культур рідини з обробленими ультразвуком імплантатами в діагностуванні ППІ, порівнюючи її зі стандартними методами

культивування в пацієнтів, які зазнали ревізійного ендопротезування плеча [39]. Вони виявили, що культури рідини з обробленими ультразвуком імплантатами не показали значних переваг проти стандартних інтраопераційних культур тканин і рідин у діагностуванні інфекції в таких пацієнтів.

Молекулярний метод

Останніми роками з'явилося кілька молекулярних тестів, які можуть виявити патогенні мікроорганізми, оцінюючи генетичний слід цих мікроорганізмів [40, 41]. Такі тести здаються багатонадійними, але їх усе одно постійно критикують. Однією із серйозних проблем тесту ПЛР є його нездатність відрізнити клінічно важливі інфекції від простих слідів мертвих бактерій або бактерій, які є частиною нормальної мікрофлори. Методи, які не залежать від культури, зокрема видоспецифічну ПЛР або ПЛР широкого спектра 16S рДНК, використовували в діагностуванні ППІ. Висока чутливість у виявленні бактеріальної ДНК і нежиттєздатних форм (корисна в разі попереднього антимікробного лікування) описана серед переваг [6, 42, 43]. У нещодавньому дослідженні Morgenstern зі співавторами виявили, що мультиплексна ПЛР із синовіальною рідиною стала кращою за культуру синовіальної рідини для виявлення бактерій із низькою вірулентністю, зокрема *C. acnes* і коагулазонегативних стафілококів [44]. Holmes зі співавторами [41] розробили метод ПЛР-поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ), який ідентифікує *C. acnes* у зразках тканин протягом 24 годин. Цей аналіз ПЛР-ПДРФ поєднує чутливість ПЛР зі специфічністю картування ПДРФ, щоб ідентифікувати *C. acnes* у хірургічних ізолятах. Такий аналіз надійний і швидкий, а зразок тканини з позитивним *C. acnes* може бути підтверджений протягом 24 годин після взяття проби, що полегшує прийняття рішення щодо лікування, цілеспрямованої антибактеріальної терапії й моніторингу для мінімізації відторгнення імплантату й ревізійної операції [45].

Однак вони також мають обмеження. Межа детекції послідовності-мішені може бути змінна для кожного тесту, і, якщо немає кількісного методу, імовірно буде складно визначити, чи має позитивний сигнал зараження або клінічно значущу інфекцію [6, 42, 43]. Універсальна ПЛР має труднощі в разі полімікробних інфекцій, зокрема була описана низька чутливість щодо діагнозу ППІ [45, 46].

Корисність молекулярних методів, хоч і багатонадійна, однак її потрібно досліджувати в контексті інфекцій, спричинених *C. acnes* і пов'язаних з імплантатом [41, 47]. Іншим новим молекулярним методом, який стає популярним, є секвенування нового покоління (СНП), використовуване, щоб ідентифікувати інфекційні патогенні мікроорганізми, які спричиняють ППІ [48]. Якщо сфокусуватися на нещодавньому дослідженні, виконаному Інститутом Ротмана, СНП, мабуть, має багатонадійну роль в ідентифікуванні інфекційних організмів у понад 80 % випадків із негативною культурою, які в деяких прикладах передбачають ізолювання *C. acnes*. Тривале дослідження, у якому розглянуті пацієнти з патофізіологією плеча в тому самому інституті, мабуть, вказує на те, що СНП може бути кращим тестом, ніж традиційна культура, щоб ізолювати організми, які повільно зростають, зокрема *C. acnes*, і призводять до ППІ (дані невдовзі будуть опубліковані).

Гістологічний аналіз

Гістологія заморожених зрізів тканин із перипротезної зони була рекомендована для пацієнтів, які зазнали ревізійного ендопротезування кульшового або колінного суглобів, для яких діагноз ППІ не був встановлений або виключений

[49]. Є побоювання, що організми з низькою вірулентністю, зокрема *C. acnes*, можуть спричиняти слабшу запальну реакцію, що має нижчу концентрацію нейтрофілів у тканинах. Згідно з даними дослідження Grosso зі співавторами, заморожені зрізи показують низьку чутливість [50] до плечових інфекцій, спричинених *C. acnes* (50%), із застосуванням діагностичних порогів, рекомендованих наразі для ревізійного ендопротезування кульшового й колінного суглобів (критерії Фельдмана). Автори рекомендують поріг у 10 поліморфноядерних лейкоцитів у полі зору 5, що призводить до підвищеної чутливості (73 %). В інших випадках, зокрема в порівняльному дослідженні Nodzo зі співавторами [8], гостре запалення було виявлено у 88 % приступних зразків тканини (14/16) у групі з інфекцією ТЕКС, спричиненою *C. acnes*, проти 100 % зразків (29/29) у групі з інфекцією, спричиненою *S. aureus* (p = 0,05).

Автори: *Alexander Shope, Naomi Kobayashi, Adolfo Llinás*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи варто лікувати організми (наприклад, *Treponema spp., Corynebacteria spp.*), виявлені внаслідок молекулярного або генетичного тестування, як патогени, ізольовані культурою?

Рекомендація: Ні. Через несприятливі клінічні результати, пов'язані з ними, незвичайні організми, що призводять до інфекції, не варто лікувати так само, як звичайні патогенні організми. Як зазначають, виявлення незвичних організмів за допомогою молекулярних і генетичних методів має допомогти у виборі антибіотиків паралельно з хірургічним втручанням. Через те що незвичні організми й полімікробні інфекції мали несприятливі клінічні наслідки, результати цих нових методів не варто ігнорувати, а замість цього використовувати для інформування щодо вибору терапії.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Крім різновидів стафілококів, є ще багато рідкісних організмів, які можуть спричиняти ППІ. У США такі організми становлять приблизно 4,5 % ППІ, тоді як культуральнонегативні інфекції сягають 18,6% [1]. Багато з цих рідкісних організмів, разом із культуральнонегативними організмами, пов'язані з полімікробною ППІ [2]. Щоб лікувати таких пацієнтів, часто потрібні антибіотики широкого спектра дії, які через високий рівень стійкості до антибіотиків мають бути адаптовані до конкретних організмів, що спричиняють інфекцію [2].

У недавньому ретроспективному дослідженні метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), псевдомонади та Протеус-асоційовані ППІ були пов'язані з нижчими показниками, вільними від інфекцій, а отже, потрібно більше часу для стаціонарного лікування й хірургічного втручання [3]. Отже, крім MRSA, є інші організми, пов'язані з поганими результатами ППІ.

Дослідники повідомляли, що в разі полімікробної ППІ клінічні результати були невтішні порівняно з мономікробною або культуральнонегативною ППІ [2]. Крім того, у разі полімікробної ППІ вони простежували вищу частоту ампутації

(відношення шансів (ВШ): 3,8, 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 1,34 до 10,80, p = 0,012), артродезу (ВШ: 11,06, 95% ДІ від 1,27 до 96,00, p = 0,029) і смертності, пов'язаної з ППІ (ВШ: 7,88, 95% ДІ від 1,60 до 38,67, p = 0,011), ніж у пацієнтів із мономікробною ППІ [2]. У таких полімікробних ППІ грамнегативні організми (ВШ: 6,33, p <0,01), ентерококи (ВШ: 11,36, p <0,01), *Escherichia coli* (ВШ: 6,55, p <0,01) та атипові організми (ВШ: 9,85, p <0,01) були пов'язані з полімікробною ППІ [2]. ППІ, пов'язана з грамнегативними видами, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* та *Klebsiella pneumoniae*, зафіксувала нижчий рівень терапевтичних позитивних результатів після санації порівняно з грампозитивними організмами [4].

Грибкову інфекцію також потрібно визначати як атиповий організм, що спричиняє ППІ. Хоча звіти, які описують ППІ, пов'язану із грибковою інфекцією, обмежені, клінічні результати ППІ, спричиненої різними видами *Candida*, були невтішні. Дослідники повідомляли, що загальний рівень смертності, зумовленої ППІ, яку спричиняє *Candida*, становив 25 % [5]. Грамнегативні резистентні до багатьох лікарських препаратів мікроорганізми, зокрема карбапенемазопродукувальні *Klebsiella pneumoniae*, потребують агресивного медичного й хірургічного лікування [6]. У невеликій серії випадків ППІ, спричиненої *Propionibacterium avidum*, дебридмент-ретенція протеза не були ефективним варіантом [7]. Хоч ентерококова ППІ трапляється зрідка, її успішний показник лікування був низький [8, 9].

Клінічні результати можуть бути пов'язані з характеристиками збудника, тому ідеальна мета — це правильне визначення всіх патогенів, відповідальних за інфекцію [2]. Однак деякі з цих рідкісних організмів складно виявити або це забирає занадто багато часу для відповідного культивування [10]. Негативні результати культивування можуть становити терапевтичну проблему для лікарів, адже їм бракує істотно важливої діагностичної інформації, зокрема справжньої ідентифікації збудника(ів). Останнім часом дослідження були зосереджені на нових інноваційних методах виявлення інфекції. У перших лавах цих нових інноваційних методів перебувають молекулярні й генетичні методи, наприклад аналіз полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Хоч сучасні молекулярні й генетичні методи зазвичай мають високу чутливість, їхня специфічність нижча, тому наразі їх не можна використовувати як єдиний діагностичний тест [10]. Оскільки методи й далі вдосконалюють, імовірно, стане приступним більше інформації щодо патологічних агентів, що дасть змогу лікарям приймати обґрунтованіші терапевтичні рішення на основі інформації щодо наявності генів, стійких до антибіотиків.

У дослідженні Tarabichi зі співавторами розглянута корисність деяких нових молекулярних і генетичних методів, відомих як секвенування нового покоління (СНП) [11]. Ґрунтуючись на результатах свого дослідження, вони дійшли висновку, що СНП може корисно доповнювати ідентифікацію організму [11]. Хоч їхня робота дає багатонадійні результати, автори зазначають, що потрібні масштабніші дослідження, щоб далі перевіряти цей новий метод.

Двоетапне обмінне ендопротезування є загальноприйнятим стандартним методом хірургічного лікування хронічних ППІ, особливо коли збудник є стійким мікробом або виробляє біоплівку, однак поява нових методів ідентифікації патогенів потенційно дасть змогу лікарям вибирати найвідповідніші схеми лікування антибіотиками [9, 11, 12]. Щоб далі затвердити ці методи, усе ще потрібно багато досліджень. Однак зрозуміло, що інфекція, вторинна щодо рідкісних організмів,

пов'язана з невтішними клінічними результатами, а отже, її потрібно лікувати з деякими відхиленнями від стандартних протоколів, навіть якщо це просто більш інформований вибір режиму антибіотиків. Інформація про нові молекулярні й генетичні методи має велику перспективу щодо діагностування цих типів інфекцій.

2.5. Візуалізація

Автори: *Jiří Gallo, Peter Sculco, Milan Kaminek, Eva Nieslanikova, Libuse Quinn*

ЗАПИТАННЯ 1: Які методи візуалізації доступні для оцінювання ступеня інфекції й виконання резекції кістки?

Рекомендація: Методи візуалізації можуть продемонструвати ступінь ураження м'яких тканин/кісток у пацієнтів із ППІ. Застосування комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) або методів ядерної медицини може допомогти визначити ступінь ураження кісток та м'яких тканин і сприяти виконанню резекції кістки.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 86 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Видалення всіх інфікованих/некротичних тканин відіграє основну роль у лікуванні ППІ. На практиці хірурги переважно керуються досвідом того, що становить інфікована та/або некротична тканина, яку потрібно видалити. Крім активної кровотечі, імовірно, здорових тканин і поверхонь кісток, ступінь резекції також можуть визначати колір тканини, її структура та консистенція. Хірурги можуть використовувати певні барвники (наприклад метиленовий синій) як візуальний засіб, щоб розрізнити некротичну та здорову м'яку тканину. На сьогодні немає єдиної думки про те, чи можна використовувати методи візуалізації перед операцією, щоб точніше визначити місце розташування інфікованих м'яких тканин і кісток або визначити ступінь та глибину хірургічного дебридменту. Хоч методи візуалізації, зокрема мічене індієм сканування кісток, використовували, щоб діагностувати ППІ, досі обговорюють, чи може метод передопераційної візуалізації забезпечити просторову роздільну здатність і точність у визначенні конкретних ділянок ураження м'яких тканин остеомієліту, які потребують дебридменту [4]. Основне запитання полягає в тому, щоб на основі наявних даних визначити, чи може передопераційна візуалізація (і який саме її тип) найкраще визначити межу між інфікованими й неінфікованими м'якими тканинами та кістками, а також кількісно та якісно оцінити ступінь пов'язаних із ушкодженням м'яких тканин та кісток із хронічною ППІ.

Проаналізувавши наявні дослідження в кількох базах даних, ми визначили, що звичайна рентгенографія (ЗР) може виявити «ознаки ушкодження» в кістці,

яка оточує інфікований ендопротез, так само, як і в набряклих м'яких тканинах [5, 6]. Проте ці зміни не специфічні для ППІ і помічені в невеликій кількості випадків ППІ. Ми не знайшли жодного діагностичного дослідження, яке б підтверджувало роль ЗР у виявленні поширення ППІ на кістки/м'які тканини. Отже, цей висновок не може бути доказом застосування ЗР як інструмента для візуалізації тканин, уражених ППІ. Винятком став випадок, коли рентгенографія чітко виявляє наявність остеомієліту, періостальної реакції тощо й може мати деякий рівень переконливості щодо підготовки ділянки резекції кістки, потрібної під час резекційного ендопротезування.

Ультрасонографія може показати скупчення рідини всередині й навколо інфікованого суглоба, а також розрізняти тверді й рідкі ушкодження. Sdao зі співавторами повідомили про поверхневі скупчення, підшкірні фістули та глибокі перипротезні скупчення рідини навколо тотального ендопротеза кульшового суглоба [7], проте вони не специфічні для інфекції. Ультразвукова аспірація (біопсія) кульшового суглоба підвищує надійність аспірації [8]. Тут ми пропонуємо зробити висновок щодо низької (обмеженої) достовірності доказів. Цей висновок підтверджують переважно несистематизовані дослідження (клінічні випадки) й низькоякісні дослідження невеликих груп пацієнтів [9–11].

Комп'ютерна томографія (КТ) чудово підходить, щоб оцінювати кісткові структури й може сприяти оцінюванню патології м'яких тканин [12]. Однак вона також не специфічна у виявленні інфекції. КТ може виявляти абсцеси навколо тотального ендопротезування суглобів, що клінічно дуже корисно, адже абсцес великого поперекового м'яза може імітувати ППІ [13]. З другого боку, КТ-артрографія може виявити ерозію кісток, розрідження кістки, фістули, позасуглобові поширення ППІ або зв'язок між скупченням рідини [14, 15]. Крім того, КТ може виявляти зміщення зовнішніх клубових судин у разі венозної компресії [11]. Зважаючи на ці результати, разом із клінічною цінністю результатів КТ (як позитивних, так і негативних), ми дійшли висновку, що ефективність рекомендацій для КТ черевної порожнини/кульшового суглоба помірна, хоч вона ґрунтується на несистематизованих дослідженнях [16, 17] і даних низькоякісних досліджень невеликих груп пацієнтів [15, 18, 19]. Отже, КТ варто використовувати в комбінації з іншими методами візуалізації/лабораторними методами, щоб чітко уявити поширення ушкодження м'яких тканин/кісток, пов'язаного з ППІ.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) може виявити зміни кісткового мозку, порожнинне поширення ППІ і поширення ППІ у м'яких тканинах (набряк, скупчення рідини). Крім того, нові усунення спотворених зображень і артефактів, спричинених металевими імплантатами (MARS), дали змогу об'єктивніше оцінювати тканини перипротезної зони [14]. Контрастна МРТ може сприяти виявленню абсцесів великого поперекового м'яза [20]. На відміну від рентгенографії, МРТ більш типова для виявлення ППІ кульшового суглоба, оскільки може розрізняти скупчення рідин (серозні, гнійні або гематоми) [21]. Крім того, прогрес може полягати в оптимізованих параметрах МРТ із корекцією нахилу кута огляду (VAT) і без неї за 1,5 Т у фронтальній швидкій спіновій луні, зваженому Т2-зображенні МРТ [22]. Внутрішньовенна контрастна МРТ гадолінію демонструє кращу специфічність у виявленні абсцесу, хоч неконтрастна МРТ із дифузійно-зваженим зображенням нещодавно досягла порівнянних показників [23]. Попри це, МРТ усе ще варто поєднувати з іншими методами візуалізації/лабораторними методами,

щоб виявляти чітке поширення ушкоджень м'яких тканин/кісток, пов'язаних із ППІ. У цьому конкретному клінічному питанні ми пропонуємо визначити ефективність рекомендацій щодо МРТ як помірну, як і у КТ.

Методи ядерної медицини регулярно використовують у деяких медичних установах, щоб діагностувати конкретні інфекції опорно-рухового апарату [24]. Вони ґрунтуються на різних принципах (радіоактивномічені клітини, пептиди, антитіла або (18) фтордезоксиглюкоза (FDG) для виявлення характерних типів, тісно пов'язаних з інфікованими тканинами). Нещодавні систематичні огляди й метааналізи показують чудовий діагностичний потенціал з погляду співвідношення ймовірності позитивних/негативних результатів і співвідношення діагностичного відношення шансів для радіоактивномічених лейкоцитів [4]. Антигранулоцитарна радіосцинтиграфія й комбінована радіоактивномічена сцинтиграфія лейкоцитів і кісткового мозку, мабуть, є високоспецифічними способами візуалізації, що підтверджують ППІ колінного суглоба. FDG-PET (позитронно-емісійна томографія) не є переважним методом візуалізації, бо дорожча й неефективніша у підтвердженні перипротезної інфекції колінного суглоба [4]. Проте багато доказів щодо цього застаріли, та й останні інновації в технології ядерної медицини, які поліпшили якість зображення й чутливість досліджень (зокрема SPECT/CT — однофотонна емісійна комп'ютерна томографія), були подані в повному обсязі в цьому огляді.

На сьогодні ми мало знаємо про здатність цих методів візуалізувати поширення інфекції в перипротезних тканинах. Радіомічена візуалізація SPECT/CT лейкоцитів або антигранулоцитів була застосована, щоб відрізнити асептичне розхитування від інфекції [4, 25].

Filippi та Schillaci [26] описали доречність гібридної SPECT/CT у сцинтиграфії з технецієгексаметилпропленаміноксимоміченими (99mTC-HMPAO) лейкоцитами у виявленні інфекцій кісток і суглобів. У вибірці із 28 послідовно вибраних пацієнтів (13 із них мали підозру на інфекцію ортопедичного імплантату) SPECT/CT розрізнила ураження м'яких тканин від ураження кістки як у пацієнтів з остеомієлітом, так і в пацієнтів з ортопедичними імплантатами.

Graute зі співавторами [27] описали додаткову цінність 99mTc-антигранулоцитарного SPECT/CT порівняно з єдиною або планарною візуалізацією SPECT, щоб виявляти ППІ незначного ступеня. Інфекції суглоба були діагностовані в 9 із 31 пацієнта (одне протезування кульшового суглоба і вісім протезувань колінних суглобів). Гібридна SPECT/CT привела до подальшого збільшення чутливості та специфічності до 0,89 і 0,73 (проти 0,89 і 0,45 лише для SPECT, і 0,66 і 0,60 для планарної візуалізації відповідно). У випадках, поданих у цьому дослідженні, зображення SPECT/CT додатково демонстрували поширення інфекції в кістці або кістковому мозку, виявивши інфекцію в пацієнтів із типовим видом, що вказує на наявність синовіту на планарному пейджингу, або виключили інфекцію через фізіологічне накопичення в підколінній артерії тощо. Оптимальну точність отримали, зливши зображення, що дало змогу анатомічно розподілити осередки накопичення патологічного індикатора, а також надати інформацію про ступінь зараження. Отже, цей метод візуалізації слушний для усунення як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів.

Trevail зі співавторами [28] аналогічно описали додаткову цінність SPECT/CT для діагностування ППІ кульшового суглоба (235 пацієнтів, вибраних послідовно). Візуалізація включала сцинтиграфію кістки Tc-99m, Indium-III(In-III)-мічену

сцинтиграфію лейкоцитів і сцинтиграфію кісткового мозку за потреби. Як і в попередніх дослідженнях, SPECT/CT дала змогу точніше локалізувати аномальне накопичення кісток і лейкоцитів на сцинтиграфії. Нещодавно попередні результати дослідження Liberatore зі співавторами [29] показали можливості сканування лейкоцитів як показника для відкритої біопсії під час лікування перипротезної інфекції кульшового та колінного суглобів.

Tam зі співавторами [30] розглянули застосування SPECT-CT для спостереження за ускладненнями після ендопротезування кульшового суглоба, включно з асептичним розхитуванням і ППІ. КТ-компонент SPECT/CT може допомогти інтерпретувати зображення SPECT. КТ може виявити ділянки просвітлення із супутньою періостальною реакцією, порівнювані зі збільшенням накопичення під час сцинтиграфії. КТ також може демонструвати зміни м'яких тканин, зокрема розтягнення суглоба, синовіальну сумку, наповнену рідиною, або накопичення у м'язах.

Крім того, Palestre зі співавторами [31] допускають, що потенційно SPECT/CT може впливати на інформацію щодо наявності й поширення інфекції. Наприклад, у пацієнтів із позитивними результатами, обстеження може надати інформацію про поширення інфекції, а також про інші порушення, пов'язані з власною кісткою та протезом (аспірація суглоба й посів могли бути виконані одночасно). У пацієнтів із негативними результатами компонент КТ може надати інформацію про інші причини протезної неспроможності.

Проти візуалізації лейкоцитів або антигранулоцитів FDG-PET не є кращим методом візуалізації, адже він неефективніший у підтвердженні перипротезної інфекції [25, 31]. Перипротезна активність ФДГ виявляється не тільки під час інфекції, але й у разі синовіту й асептичного розхитування [32, 33], а отже, специфічність ФДГ-ПЕТ/КТ була дуже низька. FDG-мічена лейкоцитарна ПЕТ/КТ із її високою специфічністю може бути більш доречним методом, ніж мічена сцинтиграфія лейкоцитів у разі візуалізації перипротезної інфекції [34, 35]. Однак є деякі недоліки у FDG-міченій лейкоцитарній ПЕТ/КТ, які включають відносно тривалий час, потрібний, щоб помітити лейкоцити, більш тривалий час між ін'єкцією та візуалізацією (три години) й потребу вищих доз FDG для ін'єкцій (подвоєння використовуваних доз проти стандартної онкологічної візуалізації) [35].

Попри нижчу специфічність FDG, описану в ранніх дослідженнях [32, 33], нещодавнє ретроспективне дослідження [36] показало додаткову доречність FDG PET/CT проти традиційних тестів для діагностування ППІ кульшового суглоба (культури суглобової рідини/перипротезних тканин або клінічні спостереження понад шість місяців, які є загальноприйнятим стандартом). Fukui зі співавторами [37] застосували FDG-PET, щоб приймати чіткіші рішення щодо збереження добре фіксованого нецементованого феморального компонента у двоетапному тотальному ендопротезуванні кульшового суглоба, яка включала відкладену реімплантацію вертлужного компонента у п'яти пацієнтів. FDG-PET використовували, щоб оцінити, чи проникла інфекція в кістку навколо феморального компонента. У середньому через 4,2 року після операції на другому етапі в жодного із 5 пацієнтів не було рецидиву ППІ. Отже, у цьому конкретному клінічному питанні ми пропонуємо зробити висновок щодо ефективності рекомендацій методів ядерної медицини.

Майбутній прогрес

Виникає галузь нових методів візуалізації (наприклад методи молекулярної візуалізації), які можуть відображати поширення інфекції в кістково-м'язовій

тканині з багатонадійною достовірністю. Однак клінічне значення цих методів має бути продемонстровано в успішно проведених діагностичних дослідженнях.

Автори: *Jiří Gallo, Stuart Goodman, Michal Svoboda, Eva Nieslanikova*

ЗАПИТАННЯ 2: Які рентгенологічні ознаки вказують на наявність інфекції в пацієнтів після едопротезування?

Рекомендація: До рентгенологічних ознак, пов'язаних із ППІ кульшового та колінного суглобів, належать раннє розхитування, міграція компонентів, смуги просвітлення на рентгенограмі та/або ерозія кісток навколо протезних компонентів, особливо якщо вони помітні менш ніж через 5 років після операції. Однак важливо зазначити, що звичайної рентгенографії переважно достатньо, щоб виявити ППІ.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 98 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Звичайна рентгенографія — це простий, безпечний, досить недорогий і клінічно доречний метод, який використовують у рутинному оцінюванні ТЕС. Однак його не вважають досить інформативним, щоб зробити внесок у діагностичне обстеження в разі ППІ [1]. З другого боку, остеолітичні ушкодження, гетеротопічні осифікації, розхитування й випіт перипротезних м'яких тканин, помітні на ранній рентгенографії ТЕС, можуть збільшити підозру щодо ППІ. Вважають, що інші методи візуалізації не мають безпосереднього стосунку до діагностики ППІ. Артефакти, пов'язані з наявністю металу, є добре відомою проблемою, коли отримано зображення в поперечному перерізі, особливо під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) [2].

На сьогодні увагу ортопедичної спільноти зосереджено на даних, отриманих під час аналізу суглобової рідини/перипротезних тканин/відновлених імплантатів [3, 4]. Причина полягає в тому, що видалені імплантати, аспірована суглобова рідина, а також взяті перипротезні тканини безпосередньо контактують з інвазивними бактеріями під час формування вибірки/повторної операції. Отже, дані, отримані з цих методів, є як високочутливими, так і специфічними щодо ППІ, що робить діагностику майже достовірною або унеможливлює її [5]. Унаслідок цього методи візуалізації, крім конкретних досліджень у галузі ядерної медицини [6, 7], не роблять істотного внеску в діагностичне обстеження ППІ через високу вартість, особливо на ранніх стадіях інфекції. Однак це не означає, що рентгенографія не має клінічної цінності.

1.Застосування звичайної рентгенографії в повсякденному житті.

Немає сумнівів у тому, що звичайна рентгенографія — це найпоширеніший метод візуалізації, використовуваний у клінічній практиці, щоб діагностувати ускладнення ТЕС. Згідно з недавнім опитуванням, звичайна рентгенографія була найпоширенішим візуальним обстеженням, використовуваним у пацієнтів, які зазнають обстеження щодо ППІ (87,6 % опитаних хірургів-ортопедів) із дальшим

скануванням за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії-КТ (SPECT-CT) (41,7 % хірургів) [8].

2. Рентгенографічні особливості, пов'язані з ППІ.

Важливо зазначити, що простої рентгенограми може бути достатньо на ранніх стадіях інфекції. Основними рентгенологічними ознаками з підозрою на ППІ є раннє розхитування, перипротезна рентгенопрозорість та ерозія кісток (остеоліз) [9]. Ці особливості можуть бути на серійних рентгенограмах пацієнтів з інфекцією або асептичним розхитуванням протеза [10–12]. Рентгенографічні ознаки швидкої міграції протеза (принаймні 2 мм протягом 6–12 місяців), швидкого прогресивного перипротезного остеолізу та/або нерегулярного перипротезного остеолізу є досить імовірними ознаками ППІ [13, 14]. Так само ерозії кістки й нове кісткоутворення на звичайних рентгенограмах, виконуваних протягом трьох-шести місяців після операції, можуть свідчити про ППІ [15]. На простих рентгенограмах і комп'ютерній томографії (КТ) дифузний або багатоосередковий остеоліз, що оточує протез (> 2 мм або прогресивний), викликає занепокоєння щодо інфекції, однак вона не завжди може бути, хоч її можна помітити в умовах асептичного розхитування та хвороби частинок [16].

Безсистемно можуть бути й інші ознаки, як-от вдавлення на зазвичай гладкому краї якогось утворення, ектопічне закостеніння, періостальна реакція та фіброзне ущільнення. Невеликий, дуже щільний кістковий фрагмент, ізольований від інших трабекул, відповідає секвестру (фрагменту, який несе патоген), наводячи на думку про активну інфекцію, але це рідкісний випадок (< 8 %). Наявність газу навколо протеза може свідчити про інфікування анаеробним організмом [17].

Періостальне утворення нової кістки або сусіднє накопичення м'яких тканин також наводить на думку про інфекцію, але вони трапляються зрідка. Широка смуга радіопрозорості зони взаємодії метал-кістка (або взаємодії цемент-кістка) з руйнуванням кістки також може свідчити про наявність інфекції. КТ зрідка може допомогти діагностувати ППІ, хоч наявність періостальної реакції або накопичення м'яких тканин поблизу ділянки остеолізу, що спостерігають на КТ, також наводить на думку про інфекцію [18].

У ретроспективному дослідженні [19] 102 тотальних ендопротезувань кульшового суглоба (ТЕКшС), 65 ніжок і 50 чашок були вільні під час операції, як повідомляють із рентгенологічних результатів. Загальноприйнятим стандартним методом, використовуваним для визначення ППІ, була культура (яка має свої обмеження). Вони виявили лише п'ять фіксованих неінфікованих ніжок, і три з них мали пов'язану рентгенопрозорість. Рентгенопрозорість не менше від 2 мм була у 12 із 27 інфікованих вільних чашок і 4 із 15 інфікованих фіксованих чашок. Жодна з 9 неінфікованих фіксованих чашок не мала рентгенопрозорої зони, що досягає 2 мм. Фіброзне ущільнення було помічено у 24 із 65 вільних ніжок, 18 із яких були інфіковані (водночас у 6 із 26 неінфікованих вільних ніжок також було виявлене фіброзне ущільнення).

В іншому дослідженні [20] рентгенограми 20 підтверджених інфікованих протезів кульшового суглоба були досліджені на наявність або відсутність рентгенопрозорості, тип просвітлення (фокальне або нефокальне), швидкість радіографічних змін, періостит, осідання й руйнування цементу. Жодних ознак перипротезного просвітлення не було в 11 із 20 ТЕКшС, а фокальний остеоліз спостерігали лише в 4 пацієнтів у групі. У більшості заражених ТЕКшС не було

жодних патологічних змін узагалі (10 протезів разом мали нормальну рентгенографію). Автори дійшли висновку, що рентгенолог повинен знати, що септичні протези можуть мати нормальний вигляд.

Ретроспективне дослідження «випадок-контроль» на 100 повних замінах кульшового суглоба оцінило частоту випадків специфічних особливостей у групах інфікованих ТЕКшС, асептичних несприятливих результатів у разі протезування кульшового суглоба й успішних ТЕКшС [21]. До групи несприятливих результатів на фоні інфекцій увійшли 12 зі 100 кульшових суглобів. Поширений осифікований міозит був помічений у 3 із 12 кульшових суглобів. Резорбція 3 мм по довжині шийки стегна була в одному стегні. Кортикальне потовщення на кінчику ніжки було помічено в одному випадку. Утворення періостальної кістки виявили в чотирьох кульшових суглобах. Воно охоплювало проксимальну частину стегнової кістки й зазвичай було циркулярне.

У ретроспективному дослідженні «випадок-контроль» 41 пацієнта [22] автори дослідили, які рентгенологічні ознаки пророкують несприятливі результати двоетапного ревізійного ендопротезування, якщо вони були після одноетапної операції. До таких рентгенологічних ознак належать: збережені металеві імплантати, нові металеві імплантати, збережений цемент, збережений обмежувач цементу, новий перелом, локальна система застосування антимікробних препаратів (наприклад гранули, насичені гентаміцином) і використання дренажу. Жодна з цих досліджених рентгенографічних змінних не була пов'язана з дальшими несприятливими результатами. Дослідження [23] 52 пацієнтів (32 колінні та 20 кульшових суглобів), переглянуте щодо передбачуваного асептичного розхитування, показало, що є зв'язок між ступенем тяжкості перипротезного остеолізу й сонікацією з позитивною культурою з відновлених імплантатів (у 30 пацієнтів принаймні один ультразвуковий компонент був позитивний).

3. Точність звичайної рентгенографії у виявленні ППІ.

У дослідженні Cyteval зі співавторами [24] звичайна рентгенографія досягла таких діагностичних характеристик аномалій кістки (просвітлення, періостит): чутливість — 75 %, специфічність — 28 %, позитивні й негативні прогностичні значення — 19 % і 83 % відповідно, точність — 37 %. КТ-зображення для одних і тих самих типів даних були подібні (75 %, 30 %, 20 %, 84 %, 49 % відповідно). Проте аномалії м'яких тканин (розтягнення суглоба, синовіальна сумка, наповнена рідиною, або накопичення у м'язах рідини й жир, який оточує м'яз) були виявлені на КТ на відміну від звичайної рентгенографії. У дослідженні Stumpe зі співавторами [25] серійні рентгенограми мали чутливість до виявлення швидкої міграції протеза 84 % (не менше ніж 2 мм протягом 6–12 місяців) та/або швидко прогресивного перипротезного остеолізу, та/або нерегулярного перипротезного остеолізу, тоді як специфічність становила лише 57 %. У тому самому дослідженні узгодженість висновків різних дослідників була досить низька, що обмежувало діагностичну цінність цього методу.

Висновок

Особливо за наявності додаткових клінічних даних, такі результати, як раннє розхитування імплантату, прогресивні рентгенопрозорі лінії, ранні ерозії кістки (остеоліз) і періостальні реакції (періостит), можуть свідчити про наявність ППІ. Однак окремі рентгенографічні дані мають обмежену клінічну цінність через їхню низьку специфічність.

Автори: Claudio Diaz-Ledezma, Andor Glaudemans, Adolfo Llinás

ЗАПИТАННЯ 3: Яка роль методів візуалізації ядерної медицини (трифазна сцинтиграфія кісток, сцинтиграфія кісткового мозку, сцинтиграфія лейкоцитів (WBC) [з 99mTc або 111In], сцинтиграфія антигранулоцитарних моноклональних антитіл і фтордеоксиглюкози-позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія (ФДГ-ПЕТ/КТ) у діагностиці ППІ?

Рекомендація: Ядерна візуалізація може бути використана, щоб діагностувати ППІ кульшового та колінного суглобів у вибраній групі пацієнтів. Тест може бути призначений пацієнтам, у яких є підозра на ППІ, але коли інші тести не дають результатів, наприклад пацієнтам із сухою аспірацією суглоба.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 85 %, не погодилися — 10 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Корисність методів візуалізації ядерної медицини в діагностиці ППІ ретельно вивчили й далі обговорюють [1, 2]. Два нещодавно опубліковані систематичні огляди й метааналізи дослідили цю тему, надаючи методологічні принципи щодо корисності методів ядерної візуалізації для діагностування ППІ. Verberne зі співавторами оцінили 31 опубліковане дослідження, пов'язане з використанням методів візуалізації ядерної медицини для діагностування ППІ у кульшовому суглобі та знайшли найвищу точність для сцинтиграфії лейкоцитів і точну специфічність для комбінованої сцинтиграфії лейкоцитів та кісткового мозку. Дослідники не підтримували ФДГ-ПЕТ і сцинтиграфію кісток як перший метод візуалізації. ФДГ-ПЕТ продемонструвала відповідну точність, але її вища вартість і лімітована доступність були обмеженнями, а сцинтиграфія кісток показала найнижчу специфічність [3]. У наступному дослідженні Verberne зі співавторами проаналізували 23 публікації, присвячені інфекціям колінного суглоба [4]. Автори дійшли висновку, що антигранулоцитарна сцинтиграфія й комбінована сцинтиграфія лейкоцитів та сцинтиграфія кісткового мозку показали найвищі значення специфічності (95 % і 93 % відповідно). У цьому огляді (огляді колінного суглоба) сцинтиграфія кісток і ФДГ-ПЕТ/КТ не були підтримані як кращий метод візуалізації. Сцинтиграфія кісток не була кращою через низьку специфічність, а ФДГ-ПЕТ/КТ не була доречна через витрати та її обмежену ефективність у підтвердженні інфекції для діагностування ППІ кульшового й колінного суглобів.

Важливо усвідомити деякі факти, що стосуються методів візуалізації ядерної медицини. Трифазне сканування кісток має низьку специфічність і низьку діагностичну точність у пацієнтів із підозрою на ППІ, особливо в пацієнтів із нецементованими компонентами і в перші роки ендопротезування [1]. Проте дослідження, які мають високу чутливість, і нормальні результати (наприклад брак підвищеної перфузії або пулу крові, брак перипротезного накопичення на пізній фазі) можуть розглядати як переконливі докази того, що інфекції немає [5–9]. За наявності позитивного трифазного сканування кісток у пацієнтів із підозрою на ППІ потрібен інший метод візуалізації. Сцинтиграфія лейкоцитів — це перший метод ядерної візуалізації в таких випадках через високу діагностичну

точність (> 90 %). ФДГ-ПЕТ/КТ також використовують, щоб діагностувати ППІ, але за умови коректного маркування, виконання та інтерпретування. ФДГ застосовують як під час асептичного запалення, спричиненого металевими імплантатами, зокрема протезними суглобами, так і в разі інфекції. Її часто складно диференціювати, що призводить до зниження рівня специфічності для ФДГ-ПЕТ/КТ. Reinartz зі співавторами [10] розглянули літературу діагностичних показників ФДГ-ПЕТ і сцинтиграфії кількості лейкоцитів у разі перипротезних інфекцій суглобів. Вони повідомили про вищу чутливість, але нижчу специфічність до ФДГ-ПЕТ, ніж у сцинтиграфії лейкоцитів. Крім того, точність для ФДГ-ПЕТ була трохи вища у випадках кульшового суглоба, ніж у випадках колінного суглоба. Так само в оглядовій статті Gemmel зі співавторами повідомили про сукупну чутливість і специфічність у 84 % для ППІ із застосуванням ФДГ-ПЕТ, яка була точніша для протеза кульшового суглоба, ніж для колінного [11]. Керівні принципи Європейської асоціації ядерної медицини/Товариства ядерної медицини та молекулярної візуалізації (EANM/SNMMI), що ґрунтуються як на огляді наявних літературних даних, так і на думці експертів щодо використання ФДГ під час запалення та інфекції, повідомили про загальну чутливість 95 % і специфічність 98 % для перипротезних інфекцій колінного й кульшового суглобів за допомогою ФДГ-ПЕТ [12]. Крім того, діапазон чутливості (від 28 до 91 %) і специфічності (від 34 до 97 %) окремих досліджень досить великий, що може бути частково пояснено різним типом дослідження і браком стандартизації в умовах інтерпретації (візуальна інтерпретація з використанням розпізнавання образу). Щоб виявити ППІ, потрібні докладні проспективні дослідження, які порівнюють діагностичні показники сцинтиграфії лейкоцитів і ФДГ-ПЕТ.

Американська колегія радіології опублікувала свої критерії відповідності щодо візуалізації після тотальної заміни колінного суглоба [13]. Докладно оглянувши літературу, група експертів рекомендує використовувати трифазну сцинтиграфію кістки та сцинтиграфію лейкоцитів (позначену за допомогою In-111 і SPECT/CT, якщо потрібно точно визначити місце розташування) у певних випадках виникнення болю після тотального ендопротезування колінного суглоба, коли культура(и) аспірації суглобів негативні або непереконливі й у лікаря-клініциста все ще є виражена підозра ППІ.

Нещодавно у спланованому дослідженні Kwee зі співавторами проаналізували додаткову цінність ФДГ-ПЕТ/КТ до звичайних тестів, виконаних для діагностування ППІ, зокрема рентгенографії, сироваткових маркерів і тестів на основі синовіальної рідини [14]. Вони продемонстрували, що, коли швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивний білок (СРБ) були підвищені та/або сироваткові тести були в нормі, ФДГ-ПЕТ/КТ не додають жодної діагностичної цінності. З огляду на наявні дані, складно підтримувати рутинне застосування ФДГ-ПЕТ/КТ для обстеження пацієнтів, у яких підозрюють ППІ.

У керівних принципах Американської академії ортопедичних хірургів також ідеться про те, що методи візуалізації в ядерній медицині, безумовно, є варіантом діагностики ППІ у вибраній групі пацієнтів, у яких підозрюють ППІ і в яких діагноз ППІ не встановлений або спростований, наприклад у пацієнтів із невдалими спробами видалення синовіальної рідини [15].

Отже, є певна роль методів ядерної візуалізації у вибраній групі пацієнтів із підозрою на ППІ. Однак їх не мають використовувати як перший діагностичний

тест. У пацієнтів із низькою ймовірністю ППІ і не протягом перших років після операції трифазна сцинтиграфія кісток може бути доречним варіантом. За негативних результатів вона виключає інфекцію. Проте позитивний результат потребує додаткового обстеження з використанням інших методів ядерної візуалізації. Тоді через високу діагностичну точність за коректного виконання й інтерпретування першою альтернативою є сцинтиграфія лейкоцитів. Сцинтиграфія антигранулоцитарних моноклональних антитіл може бути другою альтернативою тих центрів, які не можуть маркувати лейкоцити. На сьогодні звичайне застосування ФДГ-ПЕТ/КТ у пацієнтів із (підозрою на) ППІ не підтримуємо.

Автори: Theo L. B. Le Roux, Felipe Gómez-García, René Espinosa-Mendoza

ЗАПИТАННЯ 4: Яка діагностична точність магнітно-резонансної томографії (МРТ) у разі остеомієліту, якщо є або немає імплантатів?

Рекомендація: МРТ доречна для діагностування остеомієліту, якщо немає металевих імплантатів, хоча є й інші діагностичні прилади, які показують підвищену специфічність та чутливість. Загальна чутливість і специфічність МРТ у разі діагностування остеомієліту без імплантатів становлять 84 % і 60 % відповідно. Достовірних досліджень діагностичної точності МРТ остеомієліту навколо металевих імплантатів немає. Однак є кілька методів усунення недоліків металевих об'єктів артефакту.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Діагностична точність МРТ у разі остеомієліту, якщо немає імплантатів

Доступні різні методи діагностичної візуалізації для виключення або підтвердження хронічного остеомієліту, зокрема звичайна рентгенографія, комп'ютерна томографія, сцинтиграфія кісток, сцинтиграфія лейкоцитів, галієва сцинтиграфія, комбінована сцинтиграфія кісток і лейкоцитів, комбінована сцинтиграфія кісток і галію, фтородеоксиглюкозна емісійна томографія та МРТ [1–6].

Кожен із цих методів має різний ступінь чутливості, специфічності й діагностичної точності. Дослідження Termaat [7] показує, що чутливість і специфічність магнітно-резонансної томографії досить однорідні (Qsens = 4,62: чотири рівні свободи, Qspec = 0,02: два рівні свободи) для хронічного остеомієліту в периферичному скелеті й не відрізняються від сцинтиграфії лейкоцитів або комбінованої сцинтиграфії кісток і галію для досліджень у цьому систематичному огляді [7–28].

Література демонструє, що МРТ доречна для діагностики остеомієліту, якщо немає металевих імплантатів, хоча є й інші діагностичні інструменти, які мають підвищену специфічність і чутливість.

Діагностична точність МРТ у разі остеомієліту, якщо є металеві імплантати

Достовірних досліджень діагностичної точності МРТ остеомієліту навколо металевих імплантатів немає. Однак є п'ять досліджень, які надають деяку інформацію щодо цього.

Jiang зі співавторами [29] проаналізували 16 пацієнтів, яким через рак кістки здійснили резекцію пухлини й заміну суглоба. Вони зазнали ретроспективного аналізу, покликаного виявити особливості МРТ, доречні в разі діагностування перипротезної інфекції й рецидиву пухлини, з використанням оптимізованих параметрів МРТ із корекцією нахилу кута огляду (VAT) і без неї при 1,5 Т у фронтальній швидкій спіновій луні, зваженому Т2-зображенні МРТ. Аномальна маса м'яких тканин, набряк м'яких тканин, руйнування кістки та фістула були істотними ознаками перипротезної інфекції з чутливістю від 47,4 до 100 % і специфічністю від 73,1 до 100,0 %, що підтвердили хірургічні й патологічні результати. Маси м'яких тканин були істотною ознакою рецидиву пухлини зі 100 % чутливістю, 96,0 % специфічністю і 97,0 % консистенцією.

Jungman зі співавторами [30] виявили, що значне усунення об'єктів артефакту досягли за допомогою VAT ($p < 0,001$) і кодування зрізів для коригування металевих об'єктів артефакту (SEMAC) ($p = 0,003$) проти звичайних імпульсних послідовностей. У разі клінічних МРТ діаметри артефактів були помітно зменшені, а діагностична достовірність поліпшилася ($p < 0,05$). У двох випадках діагностували рецидив пухлини, у 10 випадках — інфекцію, а у 13 випадках — іншу патологію.

Fritz зі співавторами [31] зазначають, що оптимізовані звичайні імпульсні послідовності й методи усунення металевих об'єктів артефакту дають змогу поліпшити зображення кісток, меж імплантату-тканини й перипротезних м'яких тканин, щоб діагностувати ускладнення, пов'язані з ендопротезуванням. Вони становлять стратегії для факторів МР візуалізації й параметрів, щоб: (a) мінімізувати артефакти, пов'язані з ендопротезуванням (візуалізація при 1,5 Т замість 3 Т, послідовність швидкої спінової луни замість послідовностей градієнтної луни, ширина смуги пропускання (зчитування) приймача і (b) оптимізувати якість зображення (використання проміжного луни-часу, який призводить до чутливих до рідини зображень замість зображень із Т1-зважених або з Т2-навантажених, значного матриксу в частотному напрямку (наприклад 512), великої кількості магнітного впливу й інверсійно-відновлюваного насичення жиру замість частотно-вибіркового насичення жиру). Вони дійшли висновку, що МРТ ефективно оцінює перипротезні м'які тканини в пацієнтів, які зазнали тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС).

Alprandi зі співавторами [32] продемонстрували діагностичну цінність МРТ у вимірюванні й характеристиці накопичень перипротезної рідини (класифікують як серозне/гнійне/гематичне відповідно до сигнальної поведінки). За всіма оцінками узгодженість висновків різних дослідників становила 100 %. Істотних відмінностей між вимірами збирання даних не виявили ($p > 0,258$). Автори згодні з тим, що МРТ має високу відтворюваність під час виявлення, локалізації, кількісного визначення й характеристики збирання рідини, коли клінічно підозрюють наявність інфекції імплантату.

White зі співавторами [33] досліджували використання стандартних послідовностей МРТ із простими модифікаціями параметрів у 14 ТЕКшС, щоб виявити та схарактеризувати ускладнення ТЕКшС, і дійшли висновку, що за допомогою простих модифікацій стандартних послідовностей МР-візуалізації можна виконати МР-візуалізацію діагностичної якості ускладнень ТЕКшС, особливо навколо фронтальної протезної ніжки.

Спроби, що стосуються магнітно-резонансної томографії були здійснені, щоб усунути спотворення зображень та артефактів, спричинене металевими імплантатами (MARS) для зменшення розміру й інтенсивності артефактів магнітної сприйнятливості, які виникають унаслідок спотворення магнітного поля. Артефакти трапляються особливо в разі візуалізації поблизу металевих імплантатів і є наслідком локальних неоднорідностей магнітного поля, введених металевим об'єктом в інше однорідне зовнішнє магнітне поле.

Різні методи використовують, щоб відновити об'єкти металевих артефактів у МРТ. Деякі пропоновані методи включають одноточкову візуалізацію, попередньо поляризовану МРТ, VAT, мультизахватну комбінацію зображень зі змінним резонансом (MAVRIC) і SEMAC. Зміни у протоколі сканування можуть уникати артефактів через наявність металу у площині зображення (артефакти у площині) і через метал у сусідній площині (через артефакти у площині) [34]. MAVRIC — це спеціалізована послідовність, яка мінімізує металеві артефакти навколо металевих протезів [35]. Вона ґрунтується на послідовності тривимірної швидкої спінової луни (FSE), використовуючи кілька різних перекривних обсягів із різними частотними зрушеннями. Інший метод, який використовують для адресації металевих артефактів через площину, — SEMAC, де до стандартної послідовності швидкої спінової луни додають новий градієнт кодування зрізу [36]. Комбінація методу MAVRIC і SEMAC відома як послідовність селективної мультизахватної комбінації зображень зі змінним резонансом (MAVRIC-SL) [37].

Висновок

Література показує, що МРТ може бути доречною в діагностуванні остеомієліту, якщо немає металевих імплантатів, хоча є й інші діагностичні інструменти, які показують високу специфічність і чутливість. Є мало даних щодо діагностичної цінності МРТ для остеомієліту, якщо наявні металеві імплантати. Також маємо кілька методів відновлення об'єктів артефакту, які спостерігають у разі МРТ, інші перебувають на стадії розроблення, але немає клінічних даних щодо діагностичної точності остеомієліту для МРТ у цій ситуації.

Розділ 3. Лікування

3.1. Антимікробні засоби

Автори: *Timothy L. Tan, Matt hias Wimmer, Camelia Marculescu*

ЗАПИТАННЯ 1: Який оптимальний вибір і тривалість антибіотикотерапії в разі полімікробної інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції суглобів (ІОХВ/ПІС)?

Рекомендація: Оптимальний вибір і тривалість антимікробної терапії в полімікробних ППІ залишаються невідомими. Антимікробна терапія в разі полімікробної ППІ має бути спрямована на наявні організми. Є обмеження літературних даних щодо антибіотикотерапії, адже полімікробна інфекція дуже різнорідна. Ми рекомендуємо чотири-шість тижнів внутрішньовенної або високодоступної пероральної антимікробної терапії, яка базується на сприйнятливості індивідуальних мікроорганізмів in vitro, алергії та стерпності.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Полімікробна перипротезна інфекція суглоба, яку визначають виділенням кількох організмів у культурі, становить від 6 % до 37 % повідомлених випадків ППІ [1–4]. Пацієнти з полімикробною ПІС мають гірші результати, ніж у разі мономікробних і культуральнонегативних ППІ, незалежно від хірургічного лікування [5, 6]. Дослідження показали нижчі показники успішності лікування полімікробних ППІ (37–67 %) порівняно з показниками мономікробних (69–87 %) [5–9]. Лікування часто потребує антибіотиків широкого спектра дії або кількох антибіотиків, з огляду на те, що потрібно протидіяти кільком організмам. На жаль, мало літератури щодо оптимального вибору та тривалості антибактеріальної терапії в пацієнтів із полімікробною ПІС. Це багато в чому можна пояснити тим, що полімікробні ППІ дуже гетерогенні й можуть утворювати багато комбінацій збудників, включно із грибами. Однак є досить досліджень, які продемонстрували, що полімікробні ППІ пов'язані з певними бактеріями. Marculescu зі співавторами встановили, що метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus* (26,4 % проти 7,1 %) та анаероби (11,7 % проти 2,8 %) були більш поширені в полімікробних ПІС. Крім того, Tan зі співавторами повідомили, що виділення грамнегативних організмів ($p < 0,01$), ентерококів ($p < 0,01$), кишкової палички ($p < 0,01$) та атипових організмів ($p < 0,01$) було пов'язане з полімікробною перипротезною інфекцією суглобів. Багато з цих організмів пов'язані з високими

показниками незадовільних результатів лікування, а оптимальний антимікробний засіб для таких організмів усе ще не визначений [10, 11].

Хоч немає рандомізованих досліджень, які порівнювали тривалість лікування полімікробних ППІ із мономікробними, пацієнти з полімікробними ПІС отримували антимікробну терапію від чотирьох до шести тижнів [6–8] із вибором для перших двох тижнів парентерального введення антимікробних препаратів і дальших чотирьох тижнів пероральної та високобіологічно доступної антибіотикотерапії [7,8]. Поточні рекомендації Інституту інфекційних хвороб Америки (IDSA) пропонують чотири-шість тижнів специфічної внутрішньовенної або високобіологічної пероральної антимікробної терапії, яка не відрізняється від лікування мономікробних ПІС [12].

У дослідженні Moran зі співавторами на 112 пацієнтів показали, що полімікробні організми були в 46,7 % у ранньому післяопераційному періоді (протягом 3 місяців після імплантації протезів) [3]. У цьому дослідженні грамнегативні організми спостерігали лише у 8 % полімікробних культур, з-поміж них були організми, класично асоційовані із хромосомними Amp C бета-лактамазами (*E. cloacae*, *Serratia spp*, *Morganella morganii*), і стійкі *Acinetobacter spp*. Ці висновки, а також високий рівень резистентності до бета-лактамів серед коагулазонегативних стафілококів (CoNS) змусили авторів рекомендувати широкий спектр емпіричного призначення антибіотиків глікопептидів і карбапенемів [3]. Натомість Sousa зі співавторами не виявили збільшення поширеності полімікробної інфекції в ранньому післяопераційному періоді, але також рекомендують карбапенем і ванкоміцин як емпіричну антимікробну терапію проти хронічних і гематогенних інфекцій за наявності полімікробної інфекції [13].

Коли вибирають емпіричну антимікробну терапію для полімікробних ПІС, важливо знати місцеву й інституційну грамнегативну та грампозитивну картину резистентності. Протимікробні препарати широкого спектра варто припинити вживати, щойно з'являються результати сприйнятливості; щоб завершити терапію, варто вибрати ефективні антимікробні препарати з найвужчим спектром активності.

Зважаючи на незадовільні результати в пацієнтів із полімікробними ППІ, хронічна супресія може бути виправдана, адже численні дослідження продемонстрували збільшення виживаності, коли додавали пероральні антибіотики [14, 15]. У проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні Frank зі співавторами продемонстрували, що пацієнти, які отримували пероральні антибіотики, мали кращі результати, ніж ті, хто не отримував антибіотиків (5 % проти 19 %, p = 0,016) [14].

Автори: *Juan Pablo Horcajada, John Stammers*

ЗАПИТАННЯ 2: Яку системну терапію антибіотиками варто застосовувати пацієнтам із поверхневою інфекцією на місці післяопераційної рани/перипротезною інфекцією суглобів (ІОХВ/ПІС), спричиненою резистентними організмами?

Рекомендація: Вибір антибіотикотерапії для пацієнтів із ІОХВ/ПІС, спричиненою резистентними організмами, не вповні відбитий у літературі. Є кілька варіантів антибіотиків для пацієнтів з ІОХВ/ПІС, спричиненою резистентними

організмами. У виборі антибіотиків потрібно зважати на супутні захворювання пацієнта, спосіб введення, ризик розвитку Clostridium difficile, потребу моніторингу, алергію пацієнта, нестерпність, вартість і доступність. В ідеалі, крім активності проти стійких організмів, вибір антибіотиків повинен мати чудове проникнення до кісток і м'яких тканин та активність проти біоплівки. Консультація з фахівцями з інфекційних захворювань та клінічними мікробіологами в таких випадках виправдана.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Частота успішності лікування ПІС, спричиненої резистентними бактеріями, нижча, ніж у чутливих організмів, що призводить до збільшення захворюваності й вартості лікування. Успішне лікування потребує мультидисциплінарного підходу, включно з досвідом ортопедів, фахівців з інфекційних захворювань і мікробіологів, які вміють лікувати ці складні інфекції.

Відносної стійкості досягають завдяки біоплівці навіть у лікуванні з чутливими антимікробними препаратами, особливо в разі дебридменту, антибіотикотерапії та збереження імплантатів (DAIR). Приймаючи рішення щодо антимікробних препаратів, мають зважати не тільки на мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК), але й мінімальну інгібувальну концентрацію біоплівки (МІКБ) та мінімальну бактерицидну концентрацію біоплівки (МІКБ).

Staphylococcus, *streptococci*, *enterococci*, *enterobacteriae*, зокрема *Escherichia coli* або *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* і *Candida*, є загальними мікроорганізмами, які утворюють біоплівки й залучені до ПІС [1]. Біоплівка призводить до механізмів фізіологічної, фізичної та адаптивної стійкості до часто використовуваних антибіотиків у ППІ, включно з аміноглікозидами, β-лактамами, хінолонами та глікопептидами [2].

Ріфампін, інгібітор транскрипції, продемонстрував послідовну активність проти біоплівки й рекомендований IDSA. Фторхінолони — це перший вибір як антибіотиковий агент у разі грамнегативних інфекцій. Колістин і фосфоміцин можуть бути альтернативами [1].

Грампозитивна ПІС/ІОХВ

Головними грампозитивними мікробами, що спричиняють ППІ, є *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*. Резистентність до метициліну частіше трапляється у *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), ніж у *Staphylococcus aureus* (MRSA). Більшість клінічних досліджень охоплюють як спільні варіанти лікування MRSA, так і MRSE. *Enterococcus spp.* лише зрідка стає причиною грампозитивних ППІ, зокрема це можуть бути стійкі до ванкоміцину ентерококи (ВРЕ).

Початкова терапія ППІ, спричиненої MRSA або MRSE, після дебридменту має бути спрямована проти планктонних клітин і наразі ґрунтується на глікопептидах [3]. Однак у разі високої активності бактерій, ефективність ванкоміцину часто не оптимальна, а в монотерапії опубліковані погані клінічні дані [4]. Цікаво, що комбінація даптоміцину з оксациліном показала синергію в моделях MRSA in vitro, а також проти бактерій, що містять біоплівки [5–7]. Попри брак клінічного

досвіду, ця комбінація може бути використана в перші дні ППІ, спричиненої MRSA.

Після початкового гострого періоду (від одного до двох тижнів) потрібна антибактеріальна терапія проти біоплівки. Як зазначали раніше, рифампіцин має відмінну активність проти стафілококів у біоплівці [8]. Є певні ознаки того, що рифампіцин, поєднаний з іншими антистафілококковими агентами, може поліпшити результат лікування. Це висвітлено в одному з небагатьох клінічних рандомізованих контрольованих досліджень щодо використання антибіотиків під час ПІС. У пацієнтів зі стафілококковою інфекцією, яким виконано дебридмент і збережено імплантат, додавання рифампіцину до флюклоксациліну або ванкоміцину протягом двох тижнів і від трьох до шести місяців ципрофлоксацину поліпшило швидкість лікування з 58 % до 100 % порівняно з антибіотиками з ріфампіцином у формі плацебо. Останнє дослідження зазнало критики через те, що містило дуже невелику кількість пацієнтів і його висновки не охоплювали всю ортопедичну спільноту. Важливо зазначити, що монотерапія рифампіцином пов'язана з високою ймовірністю резистентності й не рекомендована правилами IDSA. Багато метицилінорезистентних стафілококів стійкі до фторхінолонів. Однак, якщо є чутливість, він добре поєднується з рифампіцином, показуючи чудові результати [9–12]. Ця комбінація має чудову біодоступність, активність і безпеку, як показано в кількох клінічних дослідженнях, тому її вважають першим вибором, якщо стафілокок сприйнятливий до обох препаратів [9, 11–14].

У літературі є численні комбінації з рифампіцином для резистентних стафілококів та альтернатив, якщо не можна використовувати рифампіцин. Більшість клінічних досліджень становлять ретроспективні огляди. Дослідження на тваринах і дослідження in vitro дають порівняльні результати, але недостатньо консенсусу й різних методологій, які мають обмеження щодо метааналізу. Кілька досліджень порівнюють такі препарати в комбінації з рифампіцином: ванкоміцин, даптоміцин, лінезолід, цефалоспорини, карбапенеми, фосфоміцин, тигециклін, міноциклін, фузидову кислоту, котримоксазол. Ванкоміцин часто є першою лінією в ППІ, спричиненої MRSA/MRSE [15]. У низці досліджень зроблено висновок, що штами MRSA рік за роком мають вищу МІК ванкоміцину [16, 17]. Деякі дослідження показали поліпшену ефективність із ванкоміцином і рифампіцином in vitro [18], але ця комбінація також зумовлює резистентність до рифампіцину [19]. Порівняно з левофлоксацином даптоміцин має ліпші результати, якщо його поєднано з рифампіцином in vitro. Використання монотерапії спричинило резистентність до рифампіцину й даптоміцину, тому цього варто уникати [20, 21]. На відміну від лінезоліду й ванкоміцину, дослідження на тваринах сприяли даптоміцину й рифампіцину [21–23]. В аналогічному дослідженні на тваринах порівнювали лінезолід, ванкоміцин і даптоміцин як монотерапії, ставши на бік комбінації рифампіцину та даптоміцину [24]. Використання даптоміцину досягало чудових результатів, якщо імплантат був успішно видалений у 91 % (10/11) [25] і 100 % (22/22) [26] у двоетапному ревізійному ендопротезуванні відповідно. Гірші результати були після дебридменту й заміни імплантатів та лікування за допомогою даптоміцину й рифампіцину, причому успішність лікування становила від 50 до 80 % (4/5, [25], (6/12, [27]) (9/18, [28]).

Цефалоспорин п'ятої генерації, цефтаролін, є варіантом із подібною активністю, як і ванкоміцин, і поліпшеним профілем бічного ефекту. Він ефективніший у

комбінації з рифампіцином у моделях тварин із MRSA [29]. Натомість дослідження in vitro біоплівок дало змогу зробити висновок, що додавання рифампіцину до цефтароліну не корисне й антагоністичне до деяких штамів MRSA. Вони виявили, що комбінація цефтароліну й даптоміцину була найефективніша, але визнали, що потрібні дослідження in vivo до того, як її почнуть клінічно застосовувати [30].

Тигециклін — це альтернатива в разі ППІ, спричиненої MRSA. У моделі на тваринах його порівнювали з ванкоміцином як монотерапією або використовували разом із рифампіцином, тому дослідники дійшли висновку, що така комбінація ефективна, як ванкоміцин із рифампіцином, але тігециклін у монотерапії був найменш ефективним [31]. Тігециклін разом з іншими антимікробними препаратами дає різний результат, але, як було показано, він ефективний проти мультирезистентних грампозитивних і грамнегативних організмів, а отже, його можна розглядати як частину комбінованого режиму, коли варіанти першої та другої ліній протипоказані [32, 33].

Thompson зі співавторами порівнювали 10 груп антибіотиків у тваринній моделі MRSA. Дослідження не підтвердило переваг, але лінезолід, ванкоміцин, даптоміцин, цефтаролін разом із рифампіцином були успішні в ерадикації збудника. Жодна монотерапія не знищувала бактерії [34].

Порівняно з пероральними антимікробними препаратами фузидової кислоти, лінезолідом, рифампіцином і міноцикліном лінезолід був єдиною монотерапією, ефективною проти біоплівки MRSA [35]. У моделі на тваринах із метицилінорезистентним *S. aureus* (MSSA) лінезолід із рифампіцином запобігав резистентності до рифампіцину й демонстрував ліпшу активність, ніж лінезолід або клоксацилін з або без рифампіцину [36].

Ретроспективні клінічні результати лінезоліду з рифампіцином після дебридменту та збереження імплантату досягли успішної ремісії в 69 % (34/49). Лінезолід був використаний як друга лінія, коли попереднє лікування не вдалося або зауважено нестерпність терапії [37].

В іншому ретроспективному огляді 39 грампозитивних коків, що спричиняють ПІС, ремісія інфекції була досягнута в 72 % із використанням лінезоліду після дебридменту та збереження імплантату. Деякі пацієнти також отримували рифампіцин, який у цій серії був пов'язаний із вищою частотою невдач (36 % проти 18 %), про що автори зазначали, що група рифампіцину мала вищу частку MRSA, діабету й більшу тривалість симптомів до дебридменту й заміни імплантату [38].

Комбінація рифампіцину та лінезоліду показала збільшення антибактеріального ефекту лінезоліду в біоплівці й синергічну активність проти штамів MRSA [19, 35, 36]. Клінічні серії мали прийнятний клінічний результат, хоч дослідження були неоднорідні [37–39]. Невідомо, чи є вплив рифампіцину на метаболізм лінезоліду. Дослідження in vivo, зокрема Gandelman зі співавторами [40], показали, що комбінація безпечна і є лише невеликий вплив на кліренс лінезоліду.

Результати ко-тримоксазолу й фузидової кислоти свідчать про те, що вони все ще відіграють роль у резистентних стафілококових ПІС. Нижчі витрати й пероральне введення вигідні, якщо мікроорганізми сприйнятливі. У дослідженні 56 пацієнтів із кістковими й суглобовими інфекціями, зокрема 36 пацієнтів з інфікованими імплантатами, отримували або лінезолід, або ко-тримоксазол у комбінації з рифампіцином. Не було великих відмінностей у показниках лікування з 89,3 % успішності з лінезолідом і 78,6 % з ко-тримоксазолом [41]. Ко-тримоксазол

історично був пероральним засобом, активним проти стійких стафілококових інфекцій, досягнувши успіху в 67 % у проспективному дослідженні 39 ПІС. Лікування тривало від шести до дев'яти місяців. Видалення протеза поліпшило результати, але 60 % виявилися успішними, якщо зберігали імплантати [42].

Великий ретроспективний огляд 345 ППІ, спричинених *Staphylococcus aureus*, які лікували з дебридментом і збереженням імплантату, показали, що не було відмінностей в успішності між β-лактамами або хінолонами для MSSA або глікопептидів, ко-тримоксазолу, лінезоліду або кліндаміцину для MRSA у серії, де 88% лікували комбінацією з рифампіцином. Загальна успішність становила 55 %, з яких 80 % отримували рифампіцин понад 4 тижні [11].

Стійкість до ріфампіцину

Резистентність до рифампіцину в поєднанні з резистентними організмами пов'язана з неадекватним хірургічним дебридментом або неадекватним комбінованим лікуванням [43]. IDSA рекомендує внутрішньовенний курс антибіотиків проти біоплівок у разі резистентності до рифампіцину від чотирьох до шести тижнів [44].

Фосфоміцин досліджували як альтернативу рифампіцину проти грампозитивної стійкої ПІС. Ванкоміцин із фосфоміцином або рифампіцином перевершував тигециклін для планктонних бактерій, а комбінації ванкоміцину з фосфоміцином або міноцикліном перевершували активність біоплівки [18]. Фосфоміцин із даптоміцином були ефективні як комбінація даптоміцину та рифампіцину. Комбінація фосфоміцину та іміпенему була неефективна та призвела до резистентності [23]. У моделі порівняння біоплівок in vitro виявили вищу резистентність до рифампіцину з ванкоміцином, тейкопланіном, даптоміцином і тигецикліном [19]. В аналогічній моделі використовували ті самі антибіотики, крім даптоміцину, але поєднували їх з фосфоміцином. Дослідники дійшли висновку, що фосфоміцин підвищує активність лінезоліду, міноцикліну, ванкоміцину й тейкопланіну й перевершує комбінації з рифампіцином [45].

Цікаво, що дослідження на тваринах показало, що резистентність до рифампіцину може бути тимчасова, а комбінована терапія на основі рифампіцину ефективна, навіть якщо ріфампіцинорезистентні бактерії раніше були вибрані під експозицією рифампіцину [46].

Деякі дослідження навіть продемонстрували, що використання стійких антибіотиків у комбінації з нерезистентним антибіотиком може бути ефективне. Поєднання клоксациліну з даптоміцином було активне у тваринній моделі MRSA [5] та ефективне як клоксацилін із рифампіцином у моделі MSSA, якщо є стійкість до ріфампіцину [6]. Лабораторні дослідження in vitro та in vivo продемонстрували синергію між даптоміцином і β-лактамами або карбапенемами, включно з нафциліном, цефотаксимом, амоксицилінклавулоновою кислотою й іміпенемом. Комбінована терапія запобігала резистентності даптоміцину [7]. У дослідженні in vitro біоплівки MRSA науковці дійшли висновку, що ні даптоміцин, ні лінезолід не були активні проти бактерій, вбудованих у біологічну плівку, однак у комбінації були успішні [47]. В інших дослідженнях монотерапія лінезолідом демонструвала чудові інгібувальні ефекти проти MRSA, вбудованого в біологічну плівку [19, 45]. Є багато літератури щодо застосування лінезоліду в монотерапії, що демонструє високі показники успішності [38, 48–50]. Його чудове проникнення до кісток і тканин — це одна з головних причин такої успішності. Отже, це може бути альтернативою стафілококової інфекції, стійкої до рифампіцину.

Взаємодія між препаратами та рівні концентрації

Хоч більшість досліджень демонструють користь від комбінованої терапії, але потрібно мати на увазі взаємодію між лікарськими препаратами та їхню фармакокінетику. У рандомізованому контрольному дослідженні припинили порівнювати фузидову кислоту з рифампіцином та ванкоміцин. Автори виявили, що концентрації фузидової кислоти були нижчі, ніж очікували, і спостерігали стійкість до рифампіцину за його низького рівня [51]. Натомість дослідження 62 пацієнтів, які вживали рифампіцин і фузидову кислоту, продемонстрували фармакокінетику, що призвело до високого впливу лікарських засобів [52]. Зниження концентрації кліндаміцину було пов'язане із супутнім використанням рифампіцину у спостережному дослідженні 61 пацієнтів, інфікованих грампозитивними організмами [53]. Дослідження фармакокінетики лінезоліду в комбінації з рифампіцином у 16 здорових дорослих продемонструвало взаємодію, збільшивши метаболізм лінезоліду [40].

Ентерокок

Ентерококова інфекція трапляється зрідка (від 3 до 10 %) і пов'язана з високим ступенем незадовільних результатів [54]. На відміну від рифампіцину в разі стафілококової інфекції, немає активних антибіотиків проти *Enterococcus*. Штами можуть бути чутливі до пеніциліну чи стійкі до пеніциліну або ванкоміцину. IDSA рекомендує застосовувати комбіновану терапію з аміноглікозидами. Рекомендовані типові комбінації гентаміцину з ампіциліном для чутливих до пеніциліну, ванкоміцину — для резистентних до пеніциліну і лінезоліду або даптоміцину — у разі стійкості до ванкоміцину. У дослідженнях in vitro й на тваринах *E. faecalis* мав 17 % вилікованості ванкоміцином, 25 % даптоміцином, 33 % ванкоміцином і гентаміцином, 55 % даптоміцином і гентаміцином [55]. Як було показано, фосфоміцин із гентаміцином перевершує ванкоміцин і даптоміцин для ерадикації *E. faecalis* у 42 %. Комбінації цефалоспоринів, ампіциліну, аміноглікозидів, даптоміцину й лінезоліду є варіантами для ППІ, спричиненої ванкоміцинорезистентними ентерококами, але немає консенсусу в літературі, а клінічні спостереження занадто малі й гетерогенні, щоб зробити переконливі висновки щодо такої антибіотикотерапії. Через низьку успішність лікування цих стійких організмів, які не мають антибактеріальної терапії, дебридмент і заміна імплантату навряд чи працюватиме, тому потрібне агресивне хірургічне лікування.

Грамнегативна ППІ

Від 10 до 30 % перипротезної інфекції спричинені грамнегативною флорою. Це *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, штами *Klebsiella*, *Proteus species*, *Pasteurella species* and *Serratia spp*. [56, 57]. Відповідна антибіотикотерапія передбачає вживання цефалоспоринів, карбапенемів і фторхінолонів часто в комбінації з антибіоплівковою дією, включно із фторхінолонами в комбінації, коли є чутливість до них. Колістин і фосфоміцин мають чудову біоплівкову активність і можуть бути використані в комбінації, зокрема проти резистентних до фторхінолону організмів. Розширений спектр β-лактамази (РСВЛ), продукований ентеробактерією, *Klebsiella pneumoniae*, карбапенемопродукувальні ентеробактерії (КПЕ) і штами *Pseudomonas* стійкі до різних антибіотиків, тому їх складно викорінити.

Подібно до біоплівки у грампозитивних організмах, багато грамнегативних організмів демонструють стійкість до фагоцитозу, прилипаючи до поверхні імплантатів навіть у разі лікування з чутливими антибіотиками. Клінічні результати

грамнегативної ППІ у літературі дуже варіабельні й коливаються між високими показниками успішності навіть після дебридменту та збереження імплантату й невеликою серією дуже складних у лікуванні інфекцій, які, попри комбінації антибіотиків та агресивне хірургічне лікування з поетапними ревізіями, мають низькі показники успішності. Чутливість або стійкість до фторхінолонів пояснює таку різнорідність. Фторхінолони мають чудову активність проти *E. coli* внаслідок їхньої ефективності проти зростання й адгезії бактерій [58]. У ретроспективній серії із 17 грамнегативних ППІ, які лікували дебридментом і збереженням імплантатів, було досягнуто успішної ремісії у 15 випадках. Застосування антибіотиків передбачало внутрішньовенне введення цефалоспоринів або карбапенамів з дальшим продовженням перорального вживання ципрофлоксацину. Автори дійшли висновку, що ципрофлоксацин забезпечував чудову антибіоплівкову активність [59]. У ретроспективному огляді 24 грамнегативних кісткових інфекцій успішно ліквідували інфекцію в 79 %, використовуючи комбінацію цефепіму та фторхінолону. Майже половині цих пацієнтів замінили протез, а іншій половині — його видалили, але відмінностей в успішності не помітили [60]. Комбінована терапія цефтазидимом і ципрофлоксацином була ефективна в разі заміни імплантатів у 24 пацієнтів із ППІ, спричиненою *Pseudomonas* [61]. Велика ретроспективна серія із 242 грамнегативних ПІС також продемонструвала, що включення фторхінолонів у комбіновану терапію мало вищі показники успішності [62].

Карбапенемостійка *Klebsiella pneumoniae* має розвинені механізми, щоб швидко генерувати резистентність під час терапії, включно з колістином та аміноглікозидами. Нездатність відповісти на лікування потребує не тільки зміни антибіотиків, але й повторного обстеження та нових зразків для тестування чутливості [63]. У моделі на тваринах продемонстрували, що синергічні комбінації тигецикліну з рифампіцином або гентаміцином були ефективні проти КПЕ, тоді як був антагонізм у використанні комбінації тигецикліну з меропенемом або колістином [64].

У дослідженнях in vitro й на тваринах щодо резистентної до фторхінолону *Escherichia coli*, порівнюючи фосфоміцин, колістин, тигециклін, гентаміцин, окремо й у поєднанні, дійшли висновку, що найвища швидкість лікування була з фосфоміцином і колістином. Фосфоміцин був єдиною монотерапією, здатною викорінити біоплівки, що продукують *E. coli* [65].

IDSA рекомендує комбіноване лікування ППІ, спричиненої *Pseudomonas*, завдяки обмеженим варіантам антибіотиків [44]. Дослідження in vitro, що поєднують фторхінолони із β-лактамами або аміноглікозидами, знижує ризик стійкості до *Pseudomonas* та *Acinetobacter spp.* [66, 67]. Мультирезистентну *Pseudomonas* ефективніше лікували за допомогою комбінованої терапії колістином із β-лактамами (швидкість лікування 11/15) проти монотерапією (швидкість лікування 6/19) [68].

Цікаво, що поєднання препаратів, навіть якщо один із них стійкий, може бути пов'язано з антимікробною активністю. У дослідженні in vitro біоплівки та планктонної стійкості *Pseudomonas aeruginosa* до багатьох препаратів дійшли висновку, що колістин у комбінації з дорипенемом був ефективним як проти сприйнятливих, так і проти резистентних до карбапенему штамів і знижував стійкість до колістину. Роль карбапенему полягає в запобіганні резистентності до колістину, а не в лікуванні резистентного організму [69].

Деякі нові антибіотики для резистентних грамнегативних ППІ використовують синергію комбінацій антибіотиків. Цефтазидим/авібактам і цефтолозан/

тазобактам поєднують з інгібіторами β-лактамази другого покоління з цефалоспоринами. Клінічно вони мають дозвіл на лікування пневмонії, пов'язаної з вентиляцією, ускладнених внутрішньочеревних інфекцій та ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів [70]. Наразі немає досліджень, що використовують ці нові препарати проти ПІС.

Грибкова інфекція

Менше ніж 1 % ПІС зумовлено грибковими інфекціями. Вони часто пов'язані із множинними ревізіями, імуносупресією та тривалою антибіотикотерапією [71, 72]. *Candida* є найпоширенішим різновидом таких збудників, виробляючи складну біоплівку, що надає швидкої стійкості. IDSA рекомендує спочатку вживати флуконазол, але на підставі тестування протигрибкової сприйнятливості. Активність антибіоплівки може потребувати високих протигрибкових доз, що пов'язано із системною токсичністю, тому рекомендоване поетапне ревізійне втручання й використання протигрибкового кісткового цементу. Амфотерицин В [73] або вориконазол [74] термостійкі й досягають високих локальних концентрацій.

Автори: *Scott R. Nodzo, Randi Silibovsky, K. Keely Boyle*

ЗАПИТАННЯ 3: Перипротезну інфекцію суглобів (ППІ), спричинену C. acnes, варто лікувати так само, як ППІ, спричинену іншими бактеріальними збудниками?

Рекомендація: Так. Перипротезну інфекцію, спричинену *C. acnes*, потрібно лікувати так само, як ППІ, спричинену іншими збудниками.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

C. acnes — це неспоротвірна, грампозитивна, факультативна паличка, класифікована як анаероб з аеротолерантними властивостями [1–3]. *C. acnes* раніше класифікували як непатоген переважно через передбачувану коменсальну природу бактерії, а також наявність разом на шкірі із флорою і змістом мікробіоми [2, 4]. Наразі *C. acnes* дедалі частіше в ортопедичній хірургії визнають як патогенний організм. *C. acnes* часто має підгострий або вповільнений перебіг інфекційного процесу через мляву клінічну картину й ненадійну корисність інфекційних маркерів, проте цей організм становить від 6 до 10 % ортопедичних інфекцій [2, 5–9]. Припускають, що *C. acnes* колонізує хірургічну ділянку під час імплантації протезів і росте як нерозпізнаний організм, утворюючи біоплівку [10–12]. У плечовому суглобі клінічна картина та традиційні запальні лабораторні показники інфікування *C. acnes* часто перебувають у межах норми, проте він у разі ендопротезуванні кульшового й колінного суглоба може мати очевидніші класичні ознаки й симптоми інфекції [8, 13]. Точне ідентифікування *C. acnes* потребує тривалих культур до 14 днів, імовірно, тому цей організм раніше був недооцінений як причина ортопедичних інфекцій [2, 3].

В ортопедичній літературі *C. acnes* визначено як можливий коменсальний організм, спостережуваний під час операції, і як певну патологічну бактерію, що

спричиняє ортопедичну інфекцію, пов'язану з імплантатом. В одному проспективному дослідженні оцінювали інтраопераційні культури, показавши наявність *C. acnes* у 8,5 % культур шкіри, 7,6 % поверхневих культур і 13,6 % глибоких культур під час первинного ендопротезування плечового суглоба [14]. У пацієнтів після ревізійного ендопротезування плечового суглоба поширеність *C. acnes* перевищувала інші загальноприйняті організми, а 38 % пацієнтів мали позитивну культуру *C. acnes* [15]. У нещодавньому дослідженні, що використовує наступне покоління діагностики в пацієнтів, які, як припускають, мають асептичну нестабільність імплантатів кульшового й колінного суглоба, виділили мікробну ДНК *C. acnes* у 27 % пацієнтів [16].

Попередні роботи намагалися розрізняти ці коменсальні й патогенні штами за допомогою філотипних асоціацій і фенотипних маркерів бактерій, як-от гемолізу [17, 18]. Виразний патогенний фенотип ще не був чітко пов'язаний зі справжніми клінічними інфекціями, проте філотипи IB і II найчастіше потрапляють в ортопедичну інфекцію [17]. Ці філотипи мають різні адитивні вірулентні властивості, які можуть впливати на патогенний потенціал, включно зі здатністю до деградування, вдираються у клітини хазяїна, виробляють його підвищену запальну реакцію, формують біоплівки й демонструють стійкість до антибіотиків [19–21]. Бета-гемолітична активність помічена в деяких штамів *C. acnes* і може бути безпосередньо корельована з патогенністю бактерій [18]. Гемолітичний фактор Christie-Atkins-Munch-Peterson (CAMP) виявлений у геномі *C. acnes*, функціонує як токсин для клітин хазяїна й може відповідати за спостережувану бета-гемолітичну активність [20, 22]. Показано, що гемолітичний фенотип *C. acnes*, спостережуваний у середовищі бруцелового кров'яного агару, є маркером точної інфекції зі 100 % специфічністю і 80 % чутливістю, а також свідчить про підвищену картину резистентності до антибіотиків [18, 23]. Думки щодо посиленої вірулентності *C. acnes* озвучували, коли він був коінфектантом з іншими бактеріальними штамами; це могло спричинити те, що іноді його виявляють у полімікробних культурах, помилково характеризуючи як контамінант у деяких клінічних ситуаціях [24, 25].

Добре відомо, що патогенні штами *C. acnes* утворюють міцну біоплівку на поверхнях імплантатів і стійкі до проникнення антибіотиків, як і більшість загальновідомих бактеріальних патогенів [20, 26, 27]. Біоплівку імплантату складно лікувати, якщо не видалити імплантат, і, якщо є повідомлення про лікування періпротезної інфекції суглоба, спричиненої *C. acnes*, зі збереженням поліетилену та імплантату, то вони мають найгірші результати [13, 28, 29].

На сьогодні немає проспективних досліджень, що оцінюють різні стратегії лікування ортопедичної інфекції, спричиненої *C. acnes*, причому більшість досліджень мають ретроспективний характер. Ретроспективні дослідження, що оцінюють різні види лікування плечової, стегнової, колінної та хребетної інфекції *C. acnes*, повідомляли про різну успішність [13, 28–30]. Дослідження, що оцінюють тотальне ендопротезування плечового суглоба й інфекцію верхніх кінцівок, мали чудові результати в разі двоетапного ендопротезування з показниками успішності від 74 до 95 % [5, 13, 31, 32]. Один ретроспективний аналіз виявив, що нехірургічне лікування з внутрішньовенним введенням антибіотиків упродовж чотирьох-шести тижнів призвело до того, що 67 % пацієнтів не потребували дальшого хірургічного лікування на відміну від 71 % пацієнтів, які не потребували дальшої операції після первинного хірургічного лікування [33]. У двох дослідженнях,

які оцінювали всі ортопедичні інфекції, спричинені *C. acnes*, повідомляли про 100 % невдач, якщо частково видалили або не видалили імплантати з показниками успішності в межах від 62 до 75 % у разі одноетапного та двоетапного ревізійного ендопротезування [28, 29]. Аналогічне ретроспективне дослідження, у якому оцінювали ендопротезування кульшового, колінного та плечового суглобів з *C. acnes*, показало 95 % успішності в разі двоетапного ендопротезування, тоді як у разі промивання, дебридменту та збереження компонентів ендопротеза воно мало 37 % успішності [13]. Ступінь успішності лікування перипротезної інфекції кульшового й колінного суглобів у тому самому дослідженні був нижчий, коли використовували двоетапне ендопротезування — 67 % і 64 % відповідно. Проте інші дослідження повідомили, що коефіцієнти успіху сягають від 94 % до 100 % у разі двоетапного ендопротезування кульшового й колінного суглоба з *C. acnes* [13, 30]. Одне ретроспективне дослідження конкретно оцінювало результат лікування ППІ після тотального ендопротезування колінного суглоба, насамперед після двоетапної ревізії й іригації та дебридменту із заміною лінера в разі метициліночутливої стафілококової інфекції. Це дослідження показало схожі показники успішності між групами й запропонувало стратегію лікування ПІС, подібну до метицилінозприйнятливого *S. aureus* (MSSA), яку можна застосовувати для ППІ, спричиненої *C. acnes* [8].

C. acnes також визнають як загальний патоген у хірургії хребта в одному великому дослідженні, яке показує, що *C. acnes* становить 9,7 % позитивних культур [9]. Аналогічні стратегії лікування з частковою й повною заміною конструкцій були оцінені в літературі в пацієнтів із частковим видаленням імплантатів, що призводить до гірших результатів ерадикації інфекції, ніж у тих пацієнтів, яких повністю замінили спінальні компоненти [9, 34].

C. acnes зазвичай сприйнятливий до бета-лактамів, хінолонів, кліндаміцину й рифампіцину, але може виникнути резистентність, а отже, потрібно виконувати тестування на антибіотичну сприйнятливість [23]. Немає загального консенсусу щодо того, як лікувати ці інфекції. Багато хто рекомендує від трьох до шести місяців лікування антибіотиками, зокрема від двох до шість тижнів внутрішньовенного лікування бета-лактамом. Однак немає рандомізованих контрольованих досліджень, а деякі дослідження свідчать на користь коротшої тривалості лікування [20]. Оскільки немає рандомізованих контрольованих досліджень, IDSA рекомендує, щоб лікування тривало від 4 до 6 тижнів [35].

Незрозуміла також роль рифампіцину. Дослідження in vitro показало активність проти біоплівки *C. acnes* [36]. В одному ретроспективному когортному дослідженні низького рівня в пацієнтів після первинного або ревізійного ендопротезування плечового, кульшового та колінного суглобів оцінювали роль рифампіцину в комбінації й не помітили жодної різниці в успішності лікування [37]. Наразі немає рандомізованих контрольованих досліджень на людях щодо ефективності рифампіцину в комбінації антимікробного лікування для ППІ, спричиненої *C. acnes*. З огляду на обмежені дані, додавати рифампіцин до схеми лікування наразі не рекомендують.

Хоч на сьогодні немає проспективних досліджень щодо оптимальної стратегії лікування *C. acnes*, ретельний огляд і синтез наявної літератури свідчить про те, що *C. acnes* можна вважати справжнім патогеном, якщо є відповідна сукупність результатів. Варто бути обережним у лікуванні ППІ, спричиненої *C. acnes*, якщо

не видалені змінні компоненти або докладені зусилля, щоб усунути біоплівку на залишених імплантатах через низькі показники успішності простої іригації й дебридменту зі збереженням компонентів.

Автор: *Harriet Hughes*

ПИТАННЯ 4: Який антибіотик є найбільш ефективним при лікуванні перипротезної інфекції, спричиненої C. acnes?

Рекомендація: Невідомо. Високі показники сприйнятливості до бета-лактамів у вузькому спектрі роблять їх гарним початковим внутрішньовенним (IV) варіантом, хоча перехід на пероральну форму прийому не відома. Роль рифампіна суперечлива. Необхідні проспективні клінічні дослідження для визначення оптимальної антимікробної терапії проти C. Acnes.

Рівень доказовості: немає

Підсумки голосування: погодилися — 93%, не погодилися — 2%, утрималися — 5% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

C. acnes — анаеробна грампозитивна паличка і зазвичай комменсал га шкірі, який знаходиться глибоко в сальних залозах і волосяних фолікулах. А також зазвичай виявляється при acne vulgaris, та є збудником інфекції при наявності медичних виробів, таких, як ендопротез [1–4].

Здатність *C. acnes* до утворення біоплівки є основним фактором вірулентності при розвитку цих інфекцій. Лікування повинно дотримуватися визнаних принципів комбінації хірургічного втручання та цільової антибіотикотерапії [5–7], хоча це було оскаржено принаймні одним ретроспективним аналізом [8]. Без проведення проспективних досліджень і контролю проведеної операції, тривалості терапії та індивідуальних факторів організму людини, порівняння різних режимів антибіотиків у реальному світі є дуже важким.

Ця проблема ускладняється складним питанням визначення культивованих *C. acnes* з ортопедичних зразків, як частий і добре визнаний контамінант. Показано, що він присутній у рідині, яка промиває рану [9], виявлений на рукавичках хірургів після обробки шкіри [10] і повністю не видаляється з шкіри після обробки хірургічним антисептиком [11]. Метод множинної вибірки Atkins зі співавторами [12] зазвичай використовується для інтерпретації значущості ізолятів *C. acnes*, причому один позитивний з трьох до п'яти зразків, як правило, вважається контамінантом [12]. Рекомендована тривалість інкубації збагачувальних бульйонів була розширена в останні роки до 10 — 14 днів для поліпшення якості виділення повільно зростаючого *C. acnes* в цих зразках. Проте, збільшуючи виділення значних ізолятів, швидкість забруднюючих речовин також зростає і вимагає ретельної інтерпретації [13]. Було висловлено припущення, що ті ізлояти, які виділяються раніше є справжньої інфекцією, ніж ті, що являють собою забруднення. Соніфікація рекомендована для поліпшення виявлення *C. acnes* з біоплівки [14]. Деякі автори пішли далі, шляхом створення бальних систем для ідентифікації справжніх інфекцій *C. acnes* [3,4].

З цих причин точна ідентифікація *C. acnes* пов'язана з труднощами і, таким чином, інтерпретація даних про результати лікування при різних

стратегіях лікування дуже обмежені. Клінічні деталі є необхідними для допомоги в інтерпретації.

Сприйнятливість *C. acnes in vitro* повідомляється широко. Дослідження показують, що він залишається сприйнятливим до багатьох антибіотиків, які зазвичай застосовується при лікуванні кісткової та суглобової інфекції, але з підвищеною і змінною стійкістю до макролідів, кліндаміцину, тетрацикліну і триметоприм-сульфаметоксазолу. Європейське дослідження спостереження показало значні відмінності в показниках резистентності по всій Європі, підтверджуючи необхідність проведення тестування на чутливість окремих ізолятів [15], і це було потворено в інших менших дослідженнях [15,16]. Дивлячись на ізоляти з клінічних зразків, взятих при операції на плечовому суглобі, Crane та ін. показали, що стійкість до бета-лактамів (наприклад, пеніцилін, амоксицилін, цефалозин і цефтріаксон) залишалися дуже низькими [17,18]. Однак вони виявили дещо вищі мінімальні інгібіторні концентрації (МІК) до ванкоміцину і прийняли цю інформацію до уваги, що для мінімальної концентрації ерадикації біоплівки (МКЕБ) [19,20], ванкоміцин може бути менш сприятливим, ніж альтернативні препарати. Це дослідження також розглядало хінолони (ципрофлоксацин і моксифлоксацин), але не левофлоксацин і показало високий ступінь сприйнятливості.

Відомо, що чутливість мікроорганізмів в біологічних показниках різко знижується. Для стафілококової інфекцій, є хороші докази використання поєднання терапії з рифампіном для його антибіоплівкової дії. Застосування подвійної терапії з рифампіном для *C. acnes* інфекції теоретично приваблива, хоча є суперечливі дані в літературі. Bayston зі співавторами виявили, що лінезолід плюс рифампін призвів до безрецидивної ерадикації після 14 днів прийому порівняно з лікуванням лише лінезолідом [5]. Цікаво, що в цьому дослідженні тільки пеніцилін був таким же ефективним, як лінезолід і рифампін, але ефект рифампіцину і пеніциліну не досліджували. Tafin та ін. в 2012 році використовували експериментальну модель інфекції для визначення МІК і МКЕБ з і без рифампіну для *C. acnes* з рідини біля кейджа і з видаленого кейджа [19]. Існувала хороша активність всіх антимікробних препаратів, протестованих на планктонні форми, але для активності в біоплівці був потрібен рифампін. Вони використовували in vivo модель тварин для оцінки сприйнятливості до левофлоксацину, ванкоміцину, даптоміцину та рифампіцину. Найвища швидкість лікування була виявлена у даптоміцину та рифампіцину (63%), потім — у 46% при комбінації ванкоміцину та рифампіну. Проте було виявлено, що виникнення резистентності до рифампіну, пов'язано з наявністю гена rpoB, що було показано *in vitro* [21].

Комбінована терапія проти *C. acnes* була додатково досліджена *in vitro* Khassebaf та ін. [15], який брав ізоляти *C. acnes* з ортопедичних імплантів та проводив тестування сприйнятливості для пошуку синергетичних, адитивних та антагоністичних ефектів комбінацій препаратів. Жоден з досліджених антимікробних препаратів не був синергічним один до одного, і антагоністичні ефекти були рідкісними. Цікаво, що комбінація рифампіну та бензолового пеніциліну показала адитивний ефект на майже 50% випробуваних ізолятів. Однак, ретроспективне когортне дослідження Jacobs та ін. [22] не показали істотної різниці щодо успіху лікування після двох років між групами, які отримували антимікробну терапію, включаючи рифампін (88%) або без нього (82%). Найбільш використовуваний антимікробний засіб у поєднанні з рифампіном був кліндаміцин.

3.2. Багатопрофільні питання

Автори: *Holger Rohde, Karan Goswami*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи є чітка мікробіома в суглобах?

Рекомендація: Не зрозуміло, чи можна вважати нативний суглоб або суглоб після ендопротезування мікробіологічною нішею, у якій перебувають специфічні організми, не спричиняючи жодних виявів інфекції. Однак, зважаючи на нешкідливий характер мікроорганізмів (зокрема коагулазонегативного *Staphylococcus*, *Cutibacterium species*), отриманих із клінічних зразків у разі асептичної нестабільності, правдоподібно припустити, що хронічна колонізація імплантатів може виникнути й мати тривалий характер перед тим, як виникнуть ознаки й симптоми клінічної інфекції, якщо вони виникнуть взагалі. Потрібні дальші дослідження, щоб визначити клінічну значущість мікроорганізмів або виявити мікробний дисбіоз суглобів без очевидних клінічних ознак інфекції й забезпечити тривале спостереження та багатоцентрову перевірку.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 80 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 13 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Термін мікробіома (або мікробіота) визначають як сукупність мікроорганізмів, які колонізують людський організм. Добре відомо, що є фізіологічні ніші (наприклад кишківник, шкіра, порожнина рота), що можуть переносити групи мікроорганізмів, які різняться своїм специфічним складом [1, 2]. Маємо дедалі більше доказів, що специфічний склад мікробіоми може бути пов'язаний із певними клінічними ознаками інфекції або навіть підтримує розвиток хвороби, не спричиняючи інвазивного захворювання [3].

Однак у більшості випадків мікробіому/мікробіоту визнають корисною для хазяїна [4, 5]. Коменсальна мікробіома традиційно перебуває в нішах людського тіла і її вважають нестерильною. Однак виявлення коменсальних бактерій у стерильних ділянках тіла (наприклад у суглобі) вважають артефактом, наслідком забруднення зразка або доказом патології, що розвивається за певних сприятливих умов (наприклад пригнічення імунітету, імплантація стороннього матеріалу). Отже, у такому розумінні виявлення одного або кількох видів, виділених із мікробіоти людини у стерильних частинах тіла людини, передусім розглядають як моно- або полімікробні інфекції, а не як доказ колонізації. Наявність фізіологічних або непатогенних бактерій у суглобі становить новаторську зміну сучасних догм у мікробіології.

У цьому контексті загальне запитання має кілька окремих підпитань: (1) Чи є хронічна мікробна колонізація в суглобі й чи може відбутися колонізація без чужорідних пристроїв (тобто штучної ніші)? (2) Чи можуть мікроорганізми зумовити хронічну колонізацію суглобів, не спричинивши інфекційної патології або її наслідків? (3) Якщо так, то чи можуть суглоби бути колонізовані одним або

кількома видами? (4) Чи можуть бути виявлені моделі колонізації, що прогнозують клінічні характеристики?

1) Безсумнівно, є хронічна стійка колонізація суглобів за наявності імплантованого пристрою. Насправді це основна характеристика майже всіх інфекцій, спричинених більш нешкідливими (менш вірулентними) організмами, отриманими з мікробіоти шкіри, здатними формувати біоплівку [6]. Є обмежені дані щодо того, як нативні суглоби можуть зберігати такі мікроорганізми. Докази, що підтримують цю гіпотезу, випливають із досліджень, у яких суглобова рідина в неінфікованих осіб мала мікроорганізми під час мікробіологічного дослідження. Крім того, деякі дослідження виявили бактерії під час виконання протоколів молекулярних методів дослідження з рідини плечового суглоба [7–9]. У цих дослідженнях отримано відповідну кількість зразків, взятих у пацієнтів без ознак інфекції, у яких виявлено зростання *C. acnes*. На жаль, у більшості з цих досліджень залишається не зрозумілим, чи справді виявлення *C. acnes* являє собою колонізацію суглоба або радше це наслідок забруднення шкірної флори через недостатнє промивання шкіри [10]. Ба більше, оскільки пункцію суглоба виконували з медичних причин, не зрозуміло, чи будуть виявлені бактерії в осіб без жодних клінічних ознак інфікування плеча.

2) Прикметною ознакою інфекції, пов'язаної з імплантатом, є хронічна стійкість із низьким рівнем запалення. Перебіг цього процесу є наслідком біологічних ознак мікроорганізмів, виявлених зі шкірної мікробіоти, зокрема механізмів, які підтримують існування на шкірі, не спричиняючи відповідної запальної реакції. За такого сценарію хронічна колонізація медичного імплантату може справді виникнути через маскування збудника від дії імунної системи хазяїна [11, 12]. Деякі науковці досліджували видалені протези в пацієнтів із перипротезною інфекцією суглобів (ПІС) або асептичним розхитуванням і виявили невелику кількість випадків, у яких бактерії були однозначно виявлені у зразку, але не було жодних ознак інфекції відповідно до чинних стандартів (наприклад підвищеного С-реактивного білка (CRP), підвищеної швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), поліморфоядерної інфільтрації тканини) [13–17]. Проте важливим є запитання, чи справді такі випадки можна вважати достовірним доказом безсимптомної колонізації пристрою, адже асептичну нестабільність визначають поточним алгоритмом для визначення ПІС. Утім, залишається відкритим питання, чи нестабільність імплантату потенційно може бути єдиною явною ознакою інфекції [18–20]. Контрольна група для тестування гіпотези про хронічну безсимптомну колонізацію імплантатів ще не була досліджена, але були абсолютно безсимптомні пацієнти з імплантатами in situ. Важливо, щоб в дальших дослідженнях були застосовані молекулярні методики протоколів оброблення зразків, застосування витратних матеріалів без ДНК і аналіз процесу (тобто інгібіторний контроль).

(3) і (4) На підставі зазначених аспектів на сьогодні залишається незрозумілим, чи підходить термін «мікробіома», щоб описати мікроорганізми в нативних суглобах або після ендопротезування. Є докази, що більш ніж один організм потенційно може колонізувати штучні поверхні. Це матиме велике значення для розкриття ступеня полімікробної колонізації й важливості міжвидової співпраці в майбутніх проектах (розроблення й використання методів наступного покоління — передових методів мікроскопії [21]).

Автори: *Peter Sculco, Karan Goswami, Hannah Grof*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи змінювався профіль мікроорганізмів, що спричиняють інфекцію на місці післяопераційної рани/перипротезну інфекцію суглобів (ІОХВ/ПІС) після ортопедичних втручань протягом останніх років?

Рекомендація: Хоч більшість організмів, що спричиняють ІОХВ/ППІ, залишаються стафілококовими різновидами, поширеність стійких патогенів та атипових організмів і далі збільшується. Зокрема, зростає захворюваність на метицилінорезистентний золотавий стафілокок (MRSA). Деякі дослідження повідомили про більшу поширеність грамнегативних культур під час ППІ. Потрібно далі працювати над визначенням профілю мікроорганізмів, адже це важливо для добору антибіотиків.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Проаналізувавши оглядові дослідження, ми не змогли надати метааналізу даних, тому подаємо обґрунтування, спираючись на наявну інформацію.

Peersman зі співавторами описали, що в 6 489 замінених колінних суглобах переважають грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* і *Streptococcus* групи B) [1]. Тоді як поточна література подає різні погляди щодо конкретних відсотків, є консенсус, що грампозитивні аеробні бактерії далі залишаються найпоширенішими [2–4].

У 14 дослідженнях вивчали 2 436 суглобів: *Staphylococcus aureus* становив 27 % усіх протезних інфекцій, коагулазонегативні стафілококи — 27 %, *Streptococcus* — 8 %, різновиди *Enterococcus* були у 3 %, аеробні грамнегативні бактерії становили 9 %, анаеробні бактерії — 4 %, негативна культура ПІС була в 14 %, а полімікробна інфекція становила 15 % [3–18]. У дослідженні аналізували профіль організмів у двох окремих центрах, *Staphylococcus aureus* є найчастішим мікроорганізмом, адже виявлений у 26,9 % випадків [19]. Додаткові дослідження збігаються з результатами, про які повідомляють Aggarwal зі співавторами [2, 19–21].

Проте поширеність резистентних організмів і далі зростає. 2005 року Ip зі співавторами описали ретроспективну серію випадків, у якій вивчали бактеріальні ізоляти з 1995 по 2003 рік [22]. Автори зазначили, що жодні ізоляти мікробів з 1995 і 1996 років не були стійкі до кількох антибіотиків, однак зміну спостерігають у пізніші роки [22]. McLawhorn зі співавторами показали, що MRSA й метицилінорезистентні *S. epidermidis* (MRSE) сукупно становлять 18,1 % збудників ПІС у США [23]. Цікаво, що аналіз поширеності збудників вивчали у двох окремих центрах, і резистентність до метициліну у США була набагато більша, ніж у Європі [19].

Отже, основну частину організмів, що спричиняють ІОХВ/ПІС, досі становлять стафілококи. Поширеність стійких патогенів та атипові організми і далі зростають. Поширеність метицилінорезистентних *Staphylococus aureus* і

грамнегативної інфекції також зростає. Дальша робота з профілактики ІОХВ/ПІС потрібна, оскільки вона має значний вплив на добір антибіотиків.

Автори: *Thomas Grupp, R. Bargon, J. Bruenke, P. Graf, M. Fabritius*

ЗАПИТАННЯ 3: Які методи може використовувати Управління з контролю за харчовими продуктами й лікарськими засобами (FDA) та інші регуляторні органи, щоб оцінити ефективність нових протиінфекційних технологій?

Рекомендація: FDA та інші регуляторні органи можуть використовувати методи культури клітин in vitro, щоб встановити протимікробну ефективність проти патогенних мікроорганізмів, після чого виконати дослідження на тваринах та оцінити проблеми остеоінтеграції й дальшого дослідження на тваринах моделі остеомієліту/перипротезної інфекції суглоба (ПІС), щоб визначити ефективність in vivo. Проте клінічні дослідження можуть бути потрібні, щоб оформити або затвердити деякі нові протиінфекційні технології.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 80 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 17 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

На думку Lazzarini зі співавторами [1], клінічні дослідження протиінфекційних технологій на людях складно виконувати через низьку частоту імплант-асоційованих інфекцій, неоднорідну популяцію пацієнтів, різні варіанти лікування в разі ендопротезування, навколишнього стану тканин після дебридменту й широкого спектра збудників та пов'язаної з ними вірулентності [2]. Метод культури клітин in vitro й особливо важливі експериментальні дослідження на моделях тварин мають розв'язати цю проблему [1].

Під час розроблення протиінфекційних біоматеріалів і приладів та визначення їхніх антимікробних властивостей, а також для визначення характеристик поверхонь імплантатів потрібні надійні методи дослідження in vitro [1, 3]. У будь-якій процедурі оцінювання проліферація клітин має бути включена як важливий крок у процесі інфікування [3]. Для відповідного антимікробного визначення ефективності аспектів адгезії, проліферацію й виявлення бактерицидної активності варто розглядати згідно з послідовним підходом [3, 4].

У майже ідентичних антимікробних методах досліджень, описаних у Японському промисловому стандарті (JIS) Z 2801:2010 і стандартах Міжнародної організації зі стандартизації (ISO) 22196:2011, бактерії розташовані на поверхні зразка та вкриті стерильною плівкою, тоді як для Американського товариства дослідів і матеріалів (ASTM) E 2180 для тестування бактерії застосовують тонкий фільтр суспензії агару. Через 24 години, виділяючи життєво важливі бактерії зі зразків, обидва антимікробні методи досліджень визначають як різницю між нелікованим та антимікробним зразком. Основними обмеженнями є потрібна величина вибірки (ISO 22196 5 × 5 см, ASTM 3 × 3 см) і пласка та гладка геометрія поверхні, яку часто не застосовують для ортопедичних імплантатів [4]. Крім того, гідрофобні поверхні можуть бути непридатні для досліджень відповідно до

ISO 22196, а застосовуваний агар-фільтр (ASTM E 2180) може бути занадто товстим для антимікробних мікроорганізмів, не пов'язаних із вилуговуванням поверхні, що призводить до хибнонегативних результатів.

Методи на основі аналізу проліферації, уперше описані Bechert зі співавторами [3], вимірюють протимікробну ефективність, що ґрунтується на відтворенні й вивільненні дочірніх клітин, спостерігаючи за зростанням активності цих бактерій із плином часу. Основною перевагою аналізів на основі проліферації є широка придатність до гнучких пробних геометричних зразків (2D і 3D), поверхневих властивостей (гладкі, текстуровані, пористі) та умов випробування (вилуговування й невилуговування) [3–5]. Крім того, цей метод дає змогу паралельно дослідити багато різних параметрів в одному тестовому режимі, що забезпечує пряму порівняльну здатність, призводячи до посилення пояснювальної потужності й підвищеної чутливості, як це зазначено у методах досліджень ISO та ASTM [3, 4]. Проте інтерпретація результатів досліджень дещо складніша, адже аналізують зростання бавовняних бактерій, а не життєво важливих клітин на поверхні зразка [3, 4]. У випадку складніших поверхневих структур і 3D-геометрії, як у випадку з ортопедичними імплантатами, найнадійнішим методом дослідження є аналіз на основі проліферації [4]. Важливим додатковим аспектом є контакт імплантату з рідинами організму (зокрема кров'ю, сироваткою чи інтерстиціальною рідиною), яка має типово високу концентрацію білків, що вкриває поверхню імплантату білковим шаром і може впливати на ефективність протимікробної дії матеріалу. Крім того, варто дослідити вплив стерилізування, деградування та старіння і стійкість до антимікробного ефекту, а також тестування завжди мають виконувати принаймні проти штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій [4]. Отже, дані досліджень на тваринах потрібні, щоб обґрунтувати протимікробну ефективність in vivo.

Щоб продемонструвати неушкоджену остеоінтеграцію для імплантатів і поверхонь, модифікованих новими протиінфекційними технологіями в хірургічній артропластиці кульшового й колінного суглобів, варто виконати відповідне дослідження на тваринах, використовуючи контроль на основі довгострокових, клінічно встановлених імплантатів безцементної фіксації, а також основного матеріалу та структури поверхні без протиінфекційного лікування. Eto зі співавторами [6] описали модель щурів з інтрамедулярною імплантацією титанового стрижня, щоб оцінити остеокондуктивність та остеогенез у мета- та діафізарній ділянці дистального відділу стегнової кістки для експериментальних срібних оксидних гідроксиапатитних покриттів. Вони вивчали міцність кріплення імплантату через 2, 4 та 12 тижнів після імплантації у видаленому зразку та провели гістологічне дослідження з використанням контралатеральної імплантації стегнової кістки з тією самою поверхнею [6]. Аналізуючи ступінь покриття імплантату кісткою, вони використовували цю процедуру, щоб кількісно визначити періімплантний остеогенез та остеоіндуктивність у метафізі й діафізі стегнової кістки у разі порівняння протимікробних поверхонь до клінічно встановленого покриття гідроксиапатиту (HA) [6]. Поєднуючи біомеханічні й гістологічні дослідження, Eto зі співавторами [6] дали цінний матеріал на етапі розроблення нових протимікробних поверхонь імплантатів, щоб виявити сприятливі рішення. Обмеження розміру, що не дають змогу одночасно перевіряти кілька імплантатів,

а також значні розбіжності між кісткою щура та людини роблять модель щурів непридатною для клінічно значущого тесту на остеоінтеграцію [7].

Щоб оцінити нові антимікробні поверхневі розчини для клінічного застосування в ортопедичних імплантатах, їхню біосумісність, періімплантний остеогенез, остеокондуктивність і здатність остеоінтеграції мають бути перевірені на моделях тварин більших розмірів, як вівці, кози, свині або собаки [7, 8]. Бажано, щоб модель була з навантаженням на проксимальний відділ великогомілкової кістки або дистальний відділ стегна в місці безпосереднього встановленого імплантату, або порівнювала ліву та праву кінцівку, посилаючись на клінічно встановлену поверхню (наприклад ГА або пористе покриття) за середньої тривалості перебування імплантату протягом щонайменше 26 тижнів, щоб обґрунтовано оцінити остеоінтеграцію [7–10].

Моделі тварин з остеомієлітом раніше використовували, щоб дослідити можливості лікування за допомогою імплантатів. Оглянувши наявну літературу, дослідники встановили, що є велика різноманітність тваринних моделей остеомієліту [9]. Проте немає ідеальної моделі на тваринах, щоб дослідити інфекцію, пов'язану з остеомієлітом. Тому ми пропонуємо, щоб науковці та клініцисти спиралися на встановлені моделі тварин, що можуть відповісти на їхні запитання й надавати можливість переносити їх у клінічну практику [9]. Традиційні методи кількісного визначення бактеріального навантаження за допомогою аналізів колонієутворювальних одиниць (КУО) потрібно замінити біологічно-люмінесцентними томографіями й кількісним визначенням результатів in vivo. Нову антимікробну терапію мусять оцінювати щодо імунної відповіді організму, використовуючи біомаркери, і вона має ґрунтуватися на нових технологіях, зокрема виявленні бактерій унаслідок флюоресцентної гібридизації in situ у разі кісткової інфекції [9, 11].

Автор: *K. Scott Phillips*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи є доклінічні методи, щоб оцінювати нові антимікробні технології?

Рекомендація: Наразі більшість тестів in vitro надають обмежене розуміння дії нових антимікробних технологій. Останнім часом виникають моделі in vitro, що залучають тваринні або людські тканини, щоб перевірити можливості колонізації мікроорганізмів на пристроях, які контактують із тканинами людини. Потрібно далі розвивати й перевіряти ці моделі та підходи до відповіді людського імунітету.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 81 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 17 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Управління з контролю за харчових продуктами й лікарськими засобами (FDA) провело семінар 2014 року про антимікробні/антибіоплівкові технології, опублікувавши статтю про результати семінару [1] й розділ книжки 2016 року [2]. FDA визнає вплив імплант-асоційованої інфекції на здоров'я людей. Є два типи доклінічного тестування протимікробного ефекту: in vitro та in vivo. У цьому запитанні ми розглянемо тестування in vitro.

Тестування in vitro

Наразі більшість тестів in vitro забезпечують обмежене розуміння дії нових протимікробних технологій. Інститут клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) та Фармакопея США (USP) (наприклад CLSI M02-A11, CLSI M07-A9 та USP 51) спрямовані на планктонні бактерії та/або не ідеальні для медичних пристроїв. Американське товариство з тестування й матеріалів (ASTM) зосереджене на створенні відтворюваних мікробних біоплівок для тестування, але не розроблених спеціально для медичних пристроїв. Медичні пристрої мають низку типів контакту з тканинами пацієнтів і різний час такого контакту.

Відмінності на основі властивостей матеріалу легше виявити в дослідженнях з адгезії, оскільки їх зазвичай виконують, використовуючи короткий час у сольовому розчині, де бактеріальний ріст мінімальний. Отже, тестування з адгезії краще підходить, щоб порівняти ранні етапи взаємодії бактерій із різними антимікробними технологіями. Тестовий реактор ASTM E2647 або подібні системи були використані, щоб вивчити ранню стадію бактеріальної адгезії та формування біоплівки [3, 4]. Альтернативний підхід до випробувань на адгезію полягає в тому, щоб помістити зразки в мікротитрувальні пластини з орбітальним інкубатором й вилучати колонії після тестування антимікробної технології [5]. Поки цей підхід не потребує складного й дорогого конфокального мікроскопічного обладнання для візуалізації клітин, він є методом кінцевої точки, а не реального часу. Можуть бути обмеження через застосовувану методику вилучення й наявність життєздатних, але некультуральних бактерій. У тестуванні адгезії потрібно зважати на те, що поверхні, які спочатку відкидають бактерії, можуть вийти з ладу через деякий часовий період унаслідок накопичення на поверхні мертвих бактерій і взаємодії з організмом рідини та тканини.

Щоб тривало тестувати біоплівку, застосовують ASTM E2562 CDC реактор — лабораторну модель, придатну для тестування купонів із медичних пристроїв [6]. Його широко використовували в літературі, щоб тестувати антимікробні пристрої. Обмеженням такого підходу є те, що бактерії зазвичай постачаються безперервно поживними речовинами, так що формується зріла й повністю насичена біоплівка. Це може зменшити чутливість для порівняння між такими матеріалами з невеликими відмінностями, наприклад різними типами, як візерункові/текстуровані поверхні. Мінімальна концентрація для ерадикації біоплівки ASTM E2799 (MBEC) — це більша пропускна спроможність, ніж реактор CDC, але він потребує використання модифікації з медичними приладами [7]. Це складно успішно виконати через велику кількість кроків, а отже, потрібна багато працювати, щоб оптимізувати його для кожного матеріалу.

Два перспективні методи in vitro, які мають потенціал підвищити ефективність тестування, — це клітинна культура людини й колишня тканинна модель in vivo. Бактеріальна культура з клітинами людини складна, тому її використання все ще перебуває на стадії експериментального розроблення. Вона може містити клітини людської тканини [8] та/або імунні клітини людини [9]. Доступнішим підходом є модель ex vivo на базі тканин експлантів шкіри свиней, що виявилася чудовим і перспективним інструментом, щоб вивчати розвиток більш зрілих біоплівок із більшою стійкістю до антимікробних препаратів [9–11]. Наступний логічний крок — це використання моделей людських тканин, як показала нещодавня стаття, у якій використання людських епітеліальних тканин дало цінну

інформацію щодо здатності бактерій адгезуватися й колонізувати людські клітини [12]. Такі моделі можуть потенційно дати змогу моделювати тканини, які контактують з ортопедичним імплантатом, щоб оцінити дію антибіотиків.

Автори: *Rahul Goel, Alberto Carli, Camila Novaes de Santana, Thomas Schaer*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи є модель перипротезної інфекції суглоба (ППІ) на тваринах?

Рекомендація: Так, є кілька моделей ППІ на тваринах, у яких використовують різні види імплантатів. Проте більшість із цих моделей не репрезентативні для клінічної ППІ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 88 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 8 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Попри велику кількість даних наше основне розуміння того, як бактерії потрапляють у штучний суглоб людини, створюють біоплівку, протистоять імунній відповіді й лікуванню, залишається обмеженим. Створення репрезентативних моделей людських хвороб на тваринах привели до відкриттів у таких медичних сферах, як імунологія [1], токсикологія [2], онкологія [3] та ортопедія, зокрема до впровадження нових методів лікування, як-от зрощення перелому [4] та поліпшення остеоінтеграційних поверхонь [5] у разі відновлення суглобів. З такими прикладами можна стверджувати, що клінічна репрезентативна тваринна модель ППІ могла б поліпшити наше розуміння патогенезу ППІ і, як наслідок, привести до нових методів профілактики та лікування перипротезної інфекції.

Систематичний огляд літератури проводили відповідно до переважних пунктів звітування в систематичних оглядів і метааналізу (PRISMA), щоб визначити опубліковані моделі тварин із ППІ. Більшість із них були на мишах (14) [6–19], кролях (5) [20–24], щурах (2) [25, 26], вівцях (2) [27, 28] і собаках (1) [29]. Використовуючи моделі на великих тваринах, зокрема собаках і вівцях, ми можемо частіше забирати аналізи сироватки крові й залучати до дослідження кісткову архітектуру, що містить остеони й гаверсійні канали, схожі на кістку людини [30]. Проте у великих тварин більше губчатої кісткової тканини, яка загоюється швидше, ніж у людей, тому оцінювати такі показники, як остеоінтеграція та остеоліз, складніше [31]. Моделі на менших тваринах вигідніші завдяки їхнім меншим витратам і однозначно на сьогодні у випадку мишей можна виконати генетичну маніпуляцію, щоб відтворити хвороби людини [32, 33]. Однак імунна система гризунів переважно багата на лімфоцити й різко відрізняється від імунної системи людини, яка здебільшого зумовлена відповіддю нейтрофілів [34]. На сьогодні немає консенсусу щодо того, який вид тварин ідеально підходить, щоб моделювати ППІ.

У більшості досліджень не змогли ефективно використовувати імплантати й відтворити перипротезне середовище, що має обмеження суглобового простору від інтрамедулярного каналу та здійснює навантаження на штучний суглоб. Найпопулярніший вибір — це спиця з неіржавкої сталі, ретроградно заведена в

канал стегнової кістки [6–9,11–13, 16–18, 24–26, 35, 36]; цей імплантат не здійснює навантаження, як імплантат у разі ендопротезування. Другий найпопулярніший вибір — це титановий гвинт (із шайбою або без неї), розміщений поперек проксимального кортикального шару великогомілкової кістки [14, 15, 23, 28, 37]. Як і імплантат у разі ендопротезування, він має навантаження, тому для нього використовують той самий матеріал, що й в ендопротезах, але не занурюють у медулярний канал, зберігаючи суглобовий хрящ. У трьох статтях використовували імплантанти, які мали навантаження, і відокремлювали суглобові та медулярні простори [19, 21, 22]. Проте у двох із цих статей використовували силіконовий імплантат [21, 22], і лише в одній використовували титан, той самий сплав, який застосовують у хірургічних імплантатах [19]. Цей останній приклад був єдиною моделлю, що виконувала критерії, пов'язані з імплантатом. У двох статтях робили вікончаті дефекти в кортикальній кістці й не застосовували ні металевих, ні пластикових імплантатів [10, 20].

Майже в усіх дослідженнях (23) були грампозитивні мікроорганізми, включно з метициліночутливим *Staphylococcus aureus* (MSSA) [7–9, 11–21, 24, 25, 28], метицилінорезистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA) [6, 22, 23, 26] і *Staphylococcus epidermidis* [10]. Усі бактерії, використані в отриманих дослідженнях, були комерційно доступними штамами. Є неповна інформація щодо здатності цих штамів формувати біоплівки, і, за нашими даними, у жодному з досліджень не використовували бактерії безпосередньо від клінічної ППІ. Найпоширеніший метод бактеріальної інокуляції включає ін'єкцію бактерії в суглобовий простір із дальшим встановленням імплантату й закриттям рани [7–9, 11, 12, 16, 17, 21–23, 26, 28]. Альтернативи, які поділяють клінічну значущість, включають ін'єкцію бактерії в медулярний канал перед встановленням імплантату [10, 18, 20, 24], піпетування бактерії на імплантант відразу після введення [6] і введення бактерій внутрішньовенно [13, 25]. Інший метод, який не є клінічно репрезентативним, — це культивування на імплантаті в бактеріальному бульйоні протягом 24 годин, що дає змогу біоплівці утворюватися на поверхні до його встановлення [14, 15].

Методика визначення бактеріальної життєздатності була різна у статтях. Більш комплексний аналіз виявлений у дослідженнях на мишах, у яких вивчали архітектуру біоплівки, підраховували бактеріальні колонії у тканинах і на поверхні імплантатів та описували імунні реакції, колективно описані в кількох дослідженнях. На сьогодні немає досліджень, які охоплювали б кількісне вимірювання бактерій, біоплівок та імунну відповідь хазяїна.

Наразі найпопулярнішими є моделі ППІ на мишах, які надають найповнішу методологію досліджень, пов'язаних із ППІ. На жаль, більшість цих моделей не можуть використати імплантанти, які функціонують як їхні клінічні аналоги. Цей висновок розчаровує, якщо розглядати успішні моделі на тваринах, доступні в ортопедії та травматології [38] і спортивній травматології [39].

Хоч інтрамедулярні спиці залишаються популярними в ПІС-тематичних моделях, вони мають очевидні недоліки, коли намагаються представляти компоненти ендопротезів у разі остеомієліту й септичного артриту [10, 15]. Carli зі співавторами пропонували чотири критерії, які мають відповідати всім моделям на тваринах із ППІ: (1) моделювання потрібно проводити на тваринах із порівнянними властивостями опорно-рухового апарату й імунологічних властивостей людини; (2) використані імплантати повинні мати клінічно відповідні матеріали; (3) у

моделях варто використовувати клінічно пов'язані бактерії, які можуть утворювати біоплівки на поверхнях імплантатів; (4) методологія має охоплювати кількісні вимірювання бактерії, біоплівки й імунну реакцію хазяїна [40]. Одна модель на тваринах [19] наразі використовує всі ці критерії. На жаль, ця модель нещодавно була тільки представлена, тому її мають додатково перевірити, протестувавши профілактичні або терапевтичні заходи.

Автори: *Ola Rolfson, Henrik Malchau, Alexander Rondon, Karin Svensson, Maziar Mohaddes*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи є сумніви щодо використання спільних реєстрів або адміністративних баз даних, щоб проводити інфекційні дослідження?

Рекомендація: Так. Інфекції мають багатофакторний характер, і наразі єдині національні спільні реєстри не надають адекватних даних для комплексного підходу до дослідження інфекції.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Національні спільні реєстри — це платформи для збирання різних даних про хірургічні процедури та їхні результати. Дані можуть бути використані для дальших досліджень і як засіб прямого зворотного зв'язку з лікарями через щорічні звіти.

Зроблений систематичний огляд нарахував 19 статей, у яких досліджено інфекції. Використання національних реєстрів дає змогу проводити загальнонаціональне дослідження з великим населенням. Аналіз цих великих дослідницьких наборів дає змогу визначити тенденції статистичної значущості, які можна спрямувати на дальше дослідження. У 19 визначених статтях розглядають різні аспекти інфекції. Три статті досліджували частоту інфікування з часом і показали, що захворюваність на перипротезну інфекцію збільшилася [1–3]. Реєстр даних також використовували, щоб вивчити ризик повторних ревізійних втручань унаслідок інфекцій, складність ревізій через інфекцію та фактори ризику інфікування первинного ендопротеза [4–9]. Інші дослідження оцінили протезні компоненти та інтраопераційні деталі щодо ризику інфікування [10–16]. Одне з досліджень повідомило про ризик повторної ревізії під час чотирьох різних хірургічних процедур, які використовують у лікуванні інфекції [17].

Оглянуті щорічні звіти та форми збирання даних, розміщені на веб-сайтах восьми національних спільних реєстрів [18]. Схоже, що звітність про інфекції коливається між реєстрами [19–28]. Крім того, інфекцію непослідовно визначено в реєстрах і немає різниці між поверхневими та глибокими перипротезними інфекціями. Пацієнтів з інфекціями, які не зазнають ревізії чи інших операцій, не включають у ці бази даних. Деякі реєстри повідомляють про інфекцію під час усіх ревізійних втручань із заміни або видалення компонентів ендопротеза [21–23]. Інші реєстри повідомляють про всі відкриті операції незалежно від заміни,

додавання або видалення компонентів імплантатів [19, 20, 24, 25]. Деякі реєстри зараховують операції з інфекційних ускладнень на свій власний розсуд [26–28].

Можна стверджувати, що з інфекціями, які мають багатофакторний характер, дані, зібрані лише в регістрах, недостатні для комплексних досліджень. Крім деяких винятків (наприклад, у Шведському реєстрі ендопротезування), немає інформації про чинники, зокрема про збудника або режим антибіотиків. Однак ця інформація може бути отримана внаслідок досліджень із кількома реєстрами, якот суглобові, мікробіологічні й лікарські реєстри. У Данії, Швеції та Фінляндії такі дослідження мали вивчати ПІС [29–33]. Використовуючи зв'язок баз даних, Gundtoft зі співавторами виявили на 40 % більше випадків інфікування після тотального ендопротезування кульшового суглоба, ніж раніше доповідали в одному реєстрі [29]. У Швеції Lindgren зі співавторами повідомили про метод вивчення захворюваності через зв'язок національного реєстраційного лікарського засобу з національним реєстром кульшового суглоба [33]. Holleyman зі співавторами також використовували комбінацію бази даних Національного спільного реєстру для Англії та Вельсу й реєстр даних мікробіології для вивчення мікроорганізмів, які спричиняють ППІ [34, 35]. Також у Швеції реєстр ендопротезування колінного суглоба проводив дослідження, у якому запитували дані про мікробіологію та антибіотики з центрів для доданих пацієнтів. У дослідженні встановили, що 75 % лікування після дебридменту, заміни вкладня та призначення антибіотиків у разі тотального ендопротезування колінного суглоба було успішне [36].

Реєстри різняться в тому, як вони звітують, визначають та аналізують показники інфекції у своїх річних звітах, що ускладнює репрезентативне порівняння на веб-сайтах реєстру. Щодо складності ревізійних втручань, то дослідники використовують засіб порівняння реєстрів; Springer зі співавторами використовували річні звіти з шести національних реєстрів ендопротезувань, щоб дослідити труднощі ревізії в кожному реєстрі [3]. Інфекційні труднощі були визнані за можливий спосіб порівняння успішності між реєстрами. Проте непослідовність збирання й визначення даних у річних звітах у всіх реєстрах ускладнює порівняння та інтерпретацію інфекції в реєстрі. Крім того, дослідники запропонували недооцінити проблеми інфекції в національних реєстрах суглобів [37–39].

Jämsen зі співавторами провели дослідження, щоб оцінити рівень інфікування після тотального ендопротезування колінного суглоба у Фінляндії, і дійшли висновку, що частота ревізій унаслідок інфекції була недооцінена [37]. Два дослідження національного спільного реєстру в Новій Зеландії дійшли такого самого висновку [38, 39]. Реєстри надають дані про випадки, зареєстровані в річних звітах, але не конкретно повідомляють про всі процедури з інфікування. Перевірка даних інфекційних ускладнень із реєстрів важлива для того, щоб підтримати високу якість інформації в цих базах даних. За нашими даними, дослідження щодо інфекції також були перевірені в межах спільних реєстрів Данії та Швеції [40, 41].

Хоча є обмеження, ми вважаємо, що реєстри відіграють важливу роль у майбутньому дослідженні інфекцій. Узагальнене визначення інфекції та збирання даних бажані. Ми також вважаємо, що спільні дослідження, які пов'язують дані з національних спільних лікарських і мікробіологічних реєстрів, забезпечать більш комплексний підхід до досліджень інфекції.

Кульшовий та колінний суглоби

РОЗДІЛ 1. Профілактика
- **1.1. Профілактика, пов'язана з пацієнтом**
- **1.2. Зниження ризику**
- **1.3. Антимікробні препарати (системні)**
- **1.4. Антимікробні препарати (місцеві)**
- **1.5. Хірургічна техніка**
- **1.6. Фактори, пов'язані з ендопротезом**
- **1.7. Післяопераційні питання**

РОЗДІЛ 2. Діагностика
- **2.1. Визначення термінів**
- **2.2. Алгоритм**
- **2.3. Лабораторні аналізи**
- **2.4. Ізоляція патогена й культури**
- **2.5. Повторне ендопротезування**

РОЗДІЛ 3. Фактори пов'язані зі збудником

РОЗДІЛ 4. Грибкова перипротезна інфекція
- **4.1. Діагностика та лікування**

РОЗДІЛ 5. Лікування
- **5.1. Алгоритм**
- **5.2. Дебридмент та збереження ендопротеза**
- **5.3. Одноетапне ревізійне ендопротезування**
- **5.4. Двоетапне ревізійне ендопротезування зі спейсером**
- **5.5. Двоетапне ревізійне ендопротезування**
- **5.6. Хірургічна техніка**
- **5.7. Фактори, пов'язані з ендопротезом**
- **5.8. Порятунок**

Розділ 1. Профілактика

1.1. Профілактика, пов'язана з пацієнтом

Автори: *Richard Iorio, Zlatan Cizmic, James E. Feng, Setor Kunustor*

ЗАПИТАННЯ 1: Які абсолютні та відносні протипоказання планового первинного тотального ендопротезування суглобів, ураховуючи ризик інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ) і перипротезних інфекцій суглоба (ППІ)?

Рекомендація: Планове ендопротезування суглоба протипоказане пацієнтам з інфекційним ураженням протилежної кінцівки до тих пір, поки вона не буде усунена. ТЕС необхідно відстрочувати пацієнтам із неконтрольованими захворюваннями, таким як діабет, неправильне харчування, хронічна хвороба нирок, а також іншими захворювання, які, підвищують ризик ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Імуносупресія та ревматоїдний артрит (РА), відносні модифікуючі фактори ризику.

Достовірність: помірна.

Поточні дослідження, що оцінюють ризики ППІ у пацієнтів з ослабленим імунітетом, стосувалися переважно пацієнтів із трансплантацією (див. наступні розділи) і тих, хто приймає біологічні або небіологічні анти-ревматичні/модифікуючи препарати (АР/МП) для лікування ревматоїдного артриту. У японському дослідженні Momohara та ін., ризик ППІ після ТЕС через біологічні АР/МП був порівняний з ризиком через небіологічні АР/МП у пацієнтів із РА [1]. Слід зазначити, що небіологічні АР/МП приймали протягом передопераційного періоду, а біологічні АР/МП було припинено відповідно до рекомендацій Британського товариства ревматології та Японського коледжу ревматології (від 2 до 4 тижнів залежно від періоду лікування). Відношення ризику (ВР) для ППІ від біологічних АР/МП становило 5,69 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,07–15,61). Крім того, за допомогою множинного логістичного регресійного аналізу було виявлено, що терапія препаратами, що блокують фактор некрозу пухлин альфа — є найбільш дієвою з біопрепаратів, при цьому інфліксімаб дає 9,8 суттєвої різниці (ВР 2,41–39,82) й етанерцепт має 9,16 суттєву різницю (95 % ДІ 2,77–30,25) для ППІ. Єдиним істотним фактором ризику поширення ППІ була тривалість захворювання РА (ВР 14,5, 95 % ДІ 8,9–21,0). Окремий висновок японського госпітального спостереження

також продемонструвало незначне, але суттєве поширення ППІ із біологічними АР/МП порівняно з небіологічними ЗМАРП (ВР 2,12, 95 % ДІ 1,48–3,03) [2].

Навпаки, аналізуючи дані науковців із Данії, які порівнювали біологічні і небіологічні АР/МП, які приймали пацієнти з ТЕС, не виявлено суттєвих відмінностей у показниках ППІ (скориговане відношення ризиків 1,61, 95 % ДІ 0,70–3,69) [3]. Було з'ясовано, що вплив глюкокортикоїдів протягом 90 днів після операції збільшив ризик ППІ на 1 рік (ВР 2,31, 95 % ДІ від 1,09 до 4,89). Нарешті, однорічний ризик ППІ був підвищений у пацієнтів з РА в порівнянні з хворими на остеоартрит (ВР 1,59, 95 % ДІ 1,23–2,04). Американська асоціація ревматологів (ААР) і Американська асоціація хірургів кульшових і колінних суглобів (ААХККС) нещодавно розробили головні принципи щодо тактики лікування біологічними та небіологічними препаратами протягом передопераційного періоду [4]. Поточні рекомендації показують, що застосування біологічних АР/МП необхідно припинити під час періопераційного періоду, згідно з періодом «напівжиття» препарату. Проте, припинення використання препарату не гарантує відсутності ризику. Загалом, традиційні, небіологічні АР/МП можна продовжувати приймати протягом періопераційного періоду.

Внутрішньосуглобові ін'єкції (модифікуючі).

Достовірність: висока.

У парному дослідженні групи пацієнтів Cancienne та ін., застосовували внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів колінного суглоба, хворих розділили на три групи, ураховуючи останню ін'єкцію до операції: від 0 до 3 міс., від 3 до 6 міс. і від 6 до 12 міс. Відповідні контрольні випадки були обрані на підставі відсутності будь-яких попередніх внутрішньосуглобових ін'єкцій. У пацієнтів, які отримували стероїди внутрішньсуглобово від 0 до 3 міс. до операції, зафіксували підвищений ризик до зараження через 3 міс. (ВР 2,0, 95 % ДІ 1,6–2,5, 2,60 проти 1,33 %) і 6 міс. (ВР 1,5, 95 % ДІ 1,2–1,8, 3,41 проти 2,34 %) після операції, а у тих, кому застосовували кортикостероїди більш ніж за 3 міс. до операції, не спостерігалося поширення післяопераційної ППІ. Аналогічне дослідження даних 173,958 ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС) за Schairer та ін., показало, що внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів від 0 до 3 міс. до операції, підвищують ризик зараження від 0 до 3 міс. (ВР 1,52), від 3 до 6 міс. (ВР 1,46) і від 6 до 12 міс. (ВР 1,39) після операції [5]. Як і в показниках Cancienne та ін., доведено, що стероїди, які застосовувалися більше 3 міс., до операції не збільшували ризик післяопераційної ППІ.

Кількість внутрішньосуглобових ін'єкцій стероїдів протягом одного року після операції може відрізнятися в ППІ. Chambers та ін. повідомили про збільшення рівня інфікування в пацієнтів, які отримали дві або більше внутрішньосуглобові ін'єкції стероїдів (ВР 3,30, 2,0 проти 6,6 %) порівняно з тими, яким зроблено лише одну. Аналогічні розробки до проведених Cancienne та ін. і Schairer та ін. (введення в суглоб препаратів, що поліпшують ковзання суглобових поверхонь) були виключені.

Сучасні систематичні огляди та метааналізи дозволили краще визначити дію внутрішньосуглобових ін'єкцій, але мала кількість проспективних досліджень, рандомізованих контрольних випробувань призвели до суперечливих і невдало визначених результатів (6–9). Більш того, близько 3 % випадків тотального ендопротезування колінного суглоба [10] і 0,4–2,2 % тотального ендопротезування

кульшового суглоба [11, 12] з показниками ППІ, то такої кількості досліджень мало для виявлення відмінностей в показниках ППІ.

Існують переконливі докази того, що хірургічне втручання необхідно відкласти протягом, як мінімум 3 міс., після внутрішньосуглобових ін'єкцій стероїдів. Хірурги також можуть розглядати внутрішньосуглобові ін'єкції колінного суглоба від 3 міс. до 1 року як потенційне протипоказання. Проте, для оцінювання точних ризиків у майбутньому, необхідні великі групові або рандомізовані контрольовані дослідження. Докази щодо введення в суглоб препаратів, що поліпшують ковзання суглобових поверхонь недоступні.

Індекс маси тіла (ІМТ) ≤20 (модифікуючий).

Достовірність: помірна.

Під час контрольованого дослідження Manrique та ін., 27 пацієнтів із недостатньою масою тіла (ІМТ <18,5 кг/м^2) страждали від підвищеного ризику ППІ (11,1 проти 0,0 %). Навпаки, у роботі Anoushiravani та ін., 4,665 хворих із недостатньою масою тіла (ІМТ ≤19 кг/м^2) були схильні до менших ризиків ППІ (ВР 0,23, 95 % ДІ 0,09–0,61) [13]. Аналогічним чином, під час порівняння пацієнтів із недостатньою вагою з тими, хто страждає на ожиріння, не спостерігалося відмінностей у показниках інфікування [14]. Нинішні дані за чи проти ППІ у пацієнтів з недостатньою вагою є двозначними; проте через безліч ускладнень, які спостерігаються у пацієнтів з недостатньою вагою, тотальне ендопротезування суглобів відносно протипоказане, і медична оптимізація повинна передувати йому.

Ожиріння (модифіковане).

Достовірність: висока.

Аналіз ретроспективних даних Werner та ін. післяопераційних результатів 891567 пацієнтів, які перенесли тотальне ендопротезування суглоба, розділено на чотири групи: не страждають на ожиріння (ІМТ <30 кг/м^2), страждають на ожиріння (ІМТ 30–40 кг/м^2), морбідне ожиріння (ІМТ 40–50 кг/м^2) і суперожиріння (ІМТ >50 кг/м^2) [15]. Ризики ППІ підвищувалися зі збільшенням ІМТ. Показники ППІ були помітні як 0,8 % у пацієнтів, які не страждають на ожиріння, 2,6 % — страждають на ожиріння, 5,2 % — морбідне ожирінням і 12,4 % — суперожиріння. У дослідженні, Fu та ін., 71 599 випадків, де спостерігалися ускладнення з боку ран (поверхнева інфекція, глибока хірургічна локалізована інфекція, інфекції в області хірургічного втручання органів або рани), які були успішно співвіднесені з ІМТ, причому 0,8 % пацієнтів, які не страждали на ожиріння перенесли ускладнення ран, 0,9 % — 1 ступеня ожиріння, 1,0 % — 2 ступеня ожиріння і 1,7 % — 3 ступеня ожиріння [16]. Крім того, хворі з діагнозом недоїдання в два рази частіше мали ускладнення ран (2,0 проти 1,0 %). Гіпотиріоз також слід розглядати в цій групі людей, оскільки нові дослідження вказують на потенційно причинний зв'язок між двома стадіями захворювання і ППІ [17, 18]. Цю інформацію щодо поширення ППІ через ожиріння було підтверджено кількома метааналізами [19–21]. Поточні головні принципи показують, що втрата ваги корисна для зменшення ППІ в цій групі пацієнтів. Отже, ожиріння вважається відносним протипоказанням, тоді як морбідне ожиріння є абсолютним протипоказанням. Проте, нинішній підхід до протоколів зниження ваги є досить суперечливим, без будь-яких абсолютних вказівок, для яких методологія (наприклад дієта/фізичні вправи або медикаментозна дієта з низьким рівнем калорійності проти баріатричної хірургії), але є кращою.

Баріатрична хірургія (немодифікуюча).

Достовірність: висока.

Дослідження, стосовно ефективності баріатричної хірургії перед тотальним ендопротезуванням суглобів, залишаються невизначеними. Згідно з аналізом групи хворих Inacio та ін., використання цієї хірургії не призвело до значно низьких показників розвитку глибокої інфекції на протязі 1-го року або 30-денної поверхневої інфекції порівняно з пацієнтами — > за 2 роки до тотального ендопротезування суглобів (поверхнева 0 %, глибока 1,5 %). Пацієнти, яким застосовано баріатричну хірургію — <2 років до тотального ендопротезування суглобів (поверхнева 2,0 %, глибока 1,0 %) і пацієнти з ожирінням без неї (поверхнева 1,2 %, глибока 0,5 %) [22]. У дослідженні Watts та ін., хворі після баріатричної хірургії мали незначну тенденцію до зниження рівня інфікування порівняно з контролем, відповідним ІМТ (ВР 1,3, 95 % ДІ 0,8–20,3) [23]. Передбачається, що у пацієнтів, які перенесли баріатричну хірургію перед тотальним ендопротезуванням суглобів, ризик ППІ знижується через зменшення ІМТ. Покращена стратифікація пацієнтів (наприклад робота з недостатнім харчуванням) може дозволити оцінити ризик до операції.

Недостатнє харчування (модифікуюче).

Достовірність: висока.

Поширеність недоїдання у пацієнтів з ТЕС становить від 27 до 50 % [24–26]. Хворих із недостатнім харчуванням можна ідентифікувати різними маркерами, а саме: сироватковий альбумін <3,5 г/дл, загальна кількість лімфоцитів < –1500 мм3 і/або трансферин <200 мг/дл [27, 28]. Багаторазові огляди підтверджують, що ступінь недоїдання співвідноситься з підвищеним ризиком порушення загоєння ран, постійним витіканням із ран, ППІ і низьким рівнем успішності початкового промивання і хірургічної обробки [29–35]. У дослідженні Lavernia та ін. повідомлялося, що у 4,54 % пацієнтів з альбуміном <3,5 г/дл розвинулася глибока інфекція порівнюючи з 2,06 % з контролем [36]. Багато інших робіт підтвердили, що недоїдання є суттєвим чинником ризику тривалої госпіталізації і післяопераційних ускладнень, особливо ППІ і ІОХВ [33, 37]. У проспективному аналізі 779 пацієнтів із первинним ТЕС Kamath та ін. з'ясували, що рівень альбуміну перед операцією <3,5 г/дл становить 15 % [38]. У порівняльному досліджені було виявлено, що недоїдання (альбумін <3,5 г/дл) є незалежним чинником ризику для ППІ (скоригований ВР 3,00, 95 % ДІ від 1,56 до 5,75) [39]. У ретроспективному аналізі даних Національного Американського хірургічного коледжу хірургів у програмі з покращення якості, у 34800 пацієнтів з ТЕКС визначали рівень альбуміну перед операцією, Fu та ін. зазначили, що передопераційна гіпоальбумінемія — це передвісник для множинних ускладнень (ВР 1,78, 95 % ДІ від 1,20 до 2,64) [16]. Вивчення ретроспективного контрольованого дослідження 49 603 пацієнтів із ТЕС показало, що поширеність гіпоальбумінемії становить 4 %, що призводить до значного ризику ППІ (ВР 2,0, 95 % ДІ від 1,5 до 2,8) [40].

У дослідженні ретроспективної групи людей Jaberi та ін. підтвердили, що пацієнти ТЕС, які недоїдають, частіше мають розвиток глибокої інфекції та вимагають подальшого лікування за допомогою розрізу та дренування (ІД) [28]. З цих пацієнтів із ІД 35 % продовжували слабнути. Біль та інші ускладнення виявили, що у пацієнтів з гіпоальбумінемією в три рази частіше фіксували ознаки сепсису в разі повторного ендопротезування (3,8 % ВР, 95 % ДІ від 3,4 до 4,3) і в два

рази частіше розвивалися ППІ протягом 30 днів після перевірки асептичних проявів (ВР 2,1, 95 % ДІ від 1,2 до 3,5) [41]. Ретроспективна група дослідження 501 ревізійних ТЕС з ППІ виявила, що наявність принаймні одного лабораторного параметра, який вказує на недоїдання, склала 51 % (ВР 2,3, 95 % ДІ від 1,5 до 3,5) [32]. Після багатовимірного аналізу Yi та ін. встановлено, що недоїдання — це фактор ризику хронічних септичних ускладнень (ВР 2,131, 95 % ДІ 1,294 до 3,512) і гострих ППІ, які знеможливлюють асептичне ревізійне ендопротезування (ВР 5,858, 95 % ДІ 1,317 до 26,057). Серйозно недоїдають пацієнти в разі значного збільшення ризику ІОХВ/ППІ після первинного ТЕС і мають ще більш вражаючі показники ускладнень і інфекції під час ревізійних втручань.

Недоїдання — відносне протипоказанням для ТЕС. Проте, сьогоденні головні принципи, що рекомендують, які групи пацієнтів необхідно відбирати, відсутні, але тяжке недоїдання (сироватковий альбумін <3 г/дл), повинно бути абсолютним протипоказанням.

Цукровий діабет (модифікуючий).

Достовірність: висока.

Результати, що стосуються ППІ у пацієнтів із діабетом, були спірними. У ретроспективному аналізі групи пацієнтів, яким прооперували 56 216 колін, діагноз діабету, як повідомлялося, забезпечував більш високий ризик ППІ 1,28 (ВР; 95 % ДІ від 1,03 до 1,60) порівняно з контрольною групою без діабету [42]. Повідомлялося, що в китайському дослідженні 1 133 ТЕС Lee та ін., діабет асоціювався з 6-разовим (ВР 6,07, 95 % ДІ 1,43–25,75) підвищеним ризиком розвитку ППІ порівняно з непарним контролем [43]. В окремій роботі, яка базувалася на китайських пацієнтах, Wu та ін. виявили скоригований ризик для ППІ, рівний 5,47 (95 % ДІ: від 1,77 до 16,97). Метааналізи також повідомляли про значне збільшення частоти ППІ в групах людей із діабетом [19, 42, 44–48].

І навпаки, у високоякісному дослідженні, що використовує загальний реєстр клінік Мауо, діабет, як повідомлялося, не був чинником ризику для ППІ (ВР 1,23, 95 % ДІ від 0,87 до 1,74), коли супутні фактори були відповідним чином скориговані, а саме вік, стать, ІМТ, тип операції (тотальне ендопротезування кульшового суглоба проти тотального ендопротезування колінного суглоба), оцінка Американського товариства анестезіологів і операційний період [49]. Інший ретроспективний розгляд даних Martinez-Huedo також не продемонстрував істотного збільшення ППІ у пацієнтів із діабетом, які перенесли тотальне ендопротезування кульшового суглоба (0,46 проти 0,44 %) або тотальне ендопротезування колінного суглоба (0,24 проти 0,24 %) [50]. Подібно до звіту про загальний реєстр клінік Мауо, в ньому детально зіставлені групи різних пацієнтів, включаючи: рік операції, вік, стать і всі супутні захворювання, перераховані в модифікуючому індексі коморбідности Elixhauser. Разом вони вказують, що діабет не може бути основним чинником післяопераційних ППІ. Замість цього, плутаючи змінні, такі, як діабетичне ушкодження кінцівок органів (наприклад хронічне захворювання нирок, судинні захворювання й ін.), можуть спричиняти ППІ в цій групі.

Роботи щодо моніторингу оцінки глюкози і гемоглобіну A1c (Гемоглобін A1c) перед операцією, також були різними [49, 51–56]. У дослідженні загального реєстру клініки Мауо, після виправлення лише за віком і статтю, глюкоза перед операцією (+/–1 день/тиждень) і передопераційний моніторинг HbA1c були порівняні з післяопераційними ППІ [49]. В аналізі, проведеному Iorio, HbA1c значно не

відрізнявся між хворими пацієнтами на діабет (HbA1c у середньому 6,2 %, від 5,1 до 11,1 %) і недіабетичними (HbA1c у середньому 6,92 %, від 4,7 до 15,1 %) із ТЕС. Дослідження Chrastil та ін. довело значне збільшення ППІ в разі максимального підвищення глюкози перед операцією, особливо до порогового значення ≥194 мг/дл (ВР 1,44, 95 % ДІ від 1,10 до 1,89), але не було відомо про поширення ППІ для пацієнтів із HbA1c >7 % (ВР 0,86; 95 % ДІ від 0,68 до 1,1) [53]. Проте на графіку очевидна точка перегину кривої для поширення ППІ проявилася, коли рівень HbA1c піднявся вище приблизно на 8–9 %. Аналогічним чином, сироваткова глюкоза продемонструвала явне збільшення рівня інфікування за підвищення рівня глюкози більше ~200 мг/дл. Дослідження метааналізу Shohat та ін. показувало лише несуттєву тенденцію до збільшення ІОХВ за співвідношення ППІ з рівнями HbA1c в об'єднаному ВР 1,49 (95 % ДІ від 0,94 до 2,37). У роботі повідомлялося про значні відмінності між дослідженнями ($I2 = 81{,}32$ %, $p < 0{,}0001$)

Діагностика діабету, передопераційна гіперглікемія і підвищений рівень HbA1c не є ймовірними прямими чинниками ризику для ППІ, але є непрямими маркерами більш серйозних супутніх захворювань (наприклад хронічне захворювання нирок (ХЗН), захворювання периферичних судин (ЗПС і ін.). Пацієнти з однаковим діагнозом добре контрольованого діабету не мають клінічно суттєвого ризику для ППІ. Проте подальше спостереження й оптимізація необхідні для пацієнтів із неконтрольованим діабетом, ушкодженням кінцівок або іншими клінічно значущими супутніми хворобами. Підвищена передопераційна глюкоза і HbA1c є двозначними під час прогнозування ППІ, але їх слід оптимізувати в передопераційному періоді. Проте неконтрольований діабет — це абсолютне протипоказанням для ТЕС (наприклад сироваткова глюкоза ≥200 мг/дл). Для пацієнтів із HbA1c ≥8–9 % або рівнем глюкози від 180 до 200 мг/дл, оптимізацію потрібно проводити в передопераційному періоді.

Хронічне захворювання нирок (ХЗН) (модифікуюча).

Достовірність: висока.

Аналізуючи ретроспективні дані Cavanaugh та ін. маємо, що пацієнти після первинного ТЕС хворі на хронічне захворювання нирок (ХЗН)/хронічну ниркову недостатність (ХНН), мали більший ризик ППІ порівняно з іншими, без ХЗН/ХНН-контролю (ВР 1, 59, 95 % ДІ від 1,14 до 2,21) [57]. Якщо класифікувати залежність хворого від гемодіалізу, пацієнти, які потребують діаліз, мають більшість ризик для ППІ порівняно з іншими, без ХЗН/ХНН-контролю (ВР 2,44, 95 % ДІ 1,27–4,77). Порівняно з особами хворими на ХЗН/ХНН, але яким виконали операцію з пересадки нирок, у пацієнтів із діалізом значно гірша ситуація (ВР 2,92, 95 % ДІ від 1,93 до 4,42).

Ризики ППІ/ІОХВ у хворих, які не потребують діалізу, невизначені. У двох окремих дослідженнях даних Kildow і Erkocak, ХЗН порівняно з не-ХЗН не показали підвищених ризиків для ППІ або ІОХВ. Проте слід зазначити, що порівняння пацієнтів було кращим в аналізі Cavanaugh, загалом важко оцінити серйозність прогресування ХЗН у розширених даних досліджень.

У досліджені з бази даних Medicare пацієнтів розділено на п'ять груп: 1) цукровий діабет (ЦД) і тотальне ендопротезування кульшового суглоба; 2) ЦД, ендопротезування кульшового суглоба, ХЗН; 3) ЦД, тотальне ендопротезування кульшового суглоба, гемодіаліз (ГД); 4) ЦД, тотальне ендопротезування кульшового суглоба, трансплантація нирки (ТН): 5) відповідний контроль за віком/статтю.

У 90-денний період, ризик розвитку ППІ збільшився з погіршенням супутнього захворювання: ЦД/тотальне ендопротезування кульшового суглоба 2,85 % (95 % ДІ від 2,54 до 3,19); ЦД/тотальне ендопротезування кульшового суглоба/ХЗН 4,19 % (95 % ДІ від 3,58 до 4,91) і ЦД/тотальне ендопротезування кульшового суглоба/Гемодіаліз 6,61 (95 % ДІ від 4,25 до 10,27). ЦД/тотальне ендопротезування кульшового суглоба/ТН не було діагностовано значного збільшення ризиків ППІ порівняно з контролем (ВР 1,12, 95 % ДІ від 0,60 до 2,07), але через 2 роки ЦД/тотальне ендопротезування кульшового суглоба/ТН став значним 1,45 (95 % ДІ З 1,04 до 2,04). Порівнюючи з попередніми дослідженнями, відомо, що ризик розвитку ППІ через діабет може бути синергічним з ХЗН. Він аналогічний описаному Cavaughn (ВР 2,03, 95 % ДІ від 1,53 до 2,7) [57].

Таким чином, пацієнти з ХЗН мають підвищений ризик післяопераційних ППІ, тому потребують стратифікації для адекватної оцінки їхнього ризику. Наразі відомо, що пацієнтам із ХЗН, хто потребує гемодіаліз, мають гірші результати, ніж негемодіалізні хворі ХЗН й особи з нирковою трансплантацією. Для зниження ризику післяопераційних ППІ/ІОХВ пацієнтам на гемодіалізі слід запропонувати трансплантацію нирок до ТЕС.

Порушення згортання крові (немодифікуючі).

Достовірність: помірна.

Порівняльні дослідження, які вивчають ефекти порушення згортання крові та ризику для ІОХВ/ППІ, є обмеженими, причому більшість із них повідомляють лише про перебіг хвороби або частоту виникнення захворювання. У роботі, проведеній Cancienne та ін., ризик розвитку ППІ у двох групах, що перенесли первинне тотальне ендопротезування колінного суглоба, гемофілію й хворобу Віллебранда порівнювали контрольною групою без порушення згортання крові [58]. Через 3 міс. у хворих на гемофілію відзначено збільшення показника розвитку ППІ 1,5 (95 % ДІ від 1,2 до 2,0), а у пацієнтів з хворобою Віллебранда показник склав 1,4 (95 % ДІ від 1,9 до 2, 1) для ППІ. Показники розвитку ППІ зберігалось до 6 міс. в обох групах (гемофілія ВР 1,6 (95 % ДІ від 1,4 до 2,0), хвороба Віллебранда 1,5 (95 % ДІ від 1,1 до 2,0)). Розгляд великих груп демонструють суперечливі результати щодо коагулопатії [18, 59–61]. Проте, при проведені субаналізу з даною групою захворювань (наприклад дефіцит вітаміну К, хвороба Віллебранда та ін.), то дані дослідженя також показали суперечливі результати.

На сьогодні дослідження Cancienne та ін. є найкращим, порівняльним, в якому безпосередньо оцінюють пацієнтів із порушеннями згортання крові. Ці хворі найчастіше страждають від ППІ через підвищений ризик гемоартропатії. Їхнє лікування, особливо щодо профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ), залишається складним. Пацієнти з порушенням згортання крові мають відносні протипоказання до ТЕС.

Попереднє зараження оперованого суглоба (немодифікуюче).

Достовірність: висока.

Повідомлялося, що в ретроспективній групі дослідження Pugely та ін., у пацієнтів, які перенесли первинне ТЕС із попередньою інфекцією рани, більший коефіцієнт 5,0 (95 % ДІ від 2,3 до 10,9) для розвитку ППІ порівняно з особами без інфекцій суглоба [62]. Аналогічним чином, у хворих на РА, інфекція суглобів також призводила до збільшення ризику післяопераційних ускладнень (ВР 5,4, 95 % ДІ 1,87 до 16,14) [63]. У пацієнтів, які повідомляють про попередні інфекції

суглоба, потрібно визначити активність інфекції, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та С-реактивний білок (CRP). Операція повинна бути відкладена для осіб з маркерами активних інфекцій.

Активна інфекція (модифікуюча).

Достовірність: висока.

Системні або локальні інфекції тканин також пов'язані з гематогенним або прямим попаданням патогену після ТЕС [64–70]. Було також доведено, що активні інфекції суглоба підвищують швидкість ППІ після ТЕС [71,72]. Ретроспективне контрольоване дослідження показало, що активна стафілококова септицемія пов'язана з підвищеним ризиком ІОХВ 4,87 (95 % ДІ від 1,44 до 15,35) [73]. Із роботи Radtke та ін. відомо, що періопераційні системні бета-лактамазні бактеріальні інфекції протягом 15 міс. після тотального ендопротезування кульшового суглоба значно збільшують ризик ППІ (ВР 20,13) [74]. Дослідження Grammatico-Guillon повідомило, що пацієнти з активною виразкою до операції мали значно вищі показники ІОХВ після ТЕС порівняно з пацієнтами без виразки (ВР 2,55, 95 % ДІ від 1,94 до 3,35) [75]. Автори також виявили, що у пацієнтів з урологічними запальними захворюваннями зафіксовано збільшення ризику ППІ після ТЕС. Проте рандомізовані контрольні дослідження й метааналізи показали, що у пацієнтів із безсимптомною бактеріурією, швидше за все, не спостерігається підвищений ризик розвитку ППІ [76, 77]. Більш того, культури мікробів, які виявлялись у посіві у разі ППІ ніколи не були урологічними. Більші дослідження даних і ретроспективні огляди діаграм не продемонстрували жодної схожості між інфекціями сечовивідних шляхів і ППІ [59, 60, 78]. У цілому, щоб запобігти катастрофічних наслідків ППІ, активні інфекції суглоба, кровотоку або місцевої тканини є абсолютним протипоказанням до операції і повинні лікуватися до проведення ТЕС.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) (модифікуючий).

Достовірність: помірна.

У дослідженні групи, в якій використовувалися дані Національного стаціонарного зразка (НСЗ) у період із 1998 по 2010 р., у пацієнтів із ВІЛ (+) зазначено значний 2,78 (95 % ДІ: 1,15–6,72) розвиток ППІ [79]. Аналогічний аналіз Schairer також повідомив про коефіцієнт 2,06 (95 % ДІ: 1,31–3,26) ППІ у пацієнтів із ВІЛ/Синдром набутого імунодефіциту (СНІД), але не відрізнявся між двома групами. Ефекти стали більш очевидними в дослідженні Tan, яке навело коефіцієнт 4,44 (95 % ДІ: від 2,47 до 7,99) для ППІ в групах людей, хворих на СНІД. Пізніший аналіз груп Capogna і Lin, з'ясував лише незначні тенденції щодо підвищених інфекцій (ВР 6,6 (95 % ДІ від 0,64 до 61,0) і ВР 3,8 (95 % ДІ від 0,06 до 76,75) відповідно) у групах із ВІЛ [80–82]. Можливо, ці розбіжності можуть бути результатом покращення антиретровірусної терапії та протоколів ВІЛ.

Коінфекція гепатиту повинна бути досліджена та спрямована на всіх пацієнтів з ВІЛ. За оцінками, частота зараження гепатитом С становить від 23,2 до 37,0 %, а спільна інфекція з гепатитом В — від 10,1 до 24,0 % [80, 83]. Під час порівняння даних Medicare, проведеному Kildow, пацієнти були стратифіковані за супутніми інфекціями гепатиту: 1) ВІЛ; 2) вірус гепатиту В (HBV); 3) вірус гепатиту С (HCV); 4) ВІЛ із ВГВ або HCV і 5) контроль відповідності ВІЛ (–) [84]. Під час обстеження лише пацієнтів з ВІЛ (+) інфекції протягом 90 днів після тотального ендопротезування колінного суглоба/тотального ендопротезування кульшового суглоба і 2-річного періоду після ТЕС не відрізнялися суттєво від контролю

ВІЛ (–). Навпаки, ризик ППІ щодо ВІЛ (+) з пацієнтами з ВГВ (+) або HCV (+) підвищувався в 90-денний період після ТЕС (ВР 2,32, 95 % ДІ від 1,27 до 4,25), через 2 роки після ТЕС (ВР 2,17 1,48 до 3,18) і 2 після тотального ендопротезування кульшового суглоба (ВР 2,67 1,59–4,47) порівняно зі співставленими контрольними сигналами ВІЛ (–) і ВГВ (–) і HCV (–).

Аналогічним чином, під час метааналізу ППІ лише щодо ВІЛ-пацієнтів, та супроти ВІЛ-пацієнтів з гемофілією, гемофілія дала коефіцієнт 5,28 (95 % ДІ від 2,24 до 11,98) для ПХІ [85]. Окреме дослідження проводилося з метою оцінювання ефективності ВІЛ-інфекції та без високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ) для ППІ [85]. Було виявлено, що у пацієнтів, які отримують ВААРТ, значно знижений ризик (ВР 0,12, 95 % ДІ від 0,03 до 0,44) для ППІ [57].

Поточні рекомендації щодо ТЕС у пацієнтів із ВІЛ вказують на те, що їм потрібно першочергово виконати терапію ВААРТ, незалежно від кількості CD4+ і вірусного навантаження. Невиліковним пацієнтам із ВІЛ абсолютно протипоказане ТЕС. Проте через логістичний характер клінічних досліджень не було розроблено жодних досліджень, задля адекватного співвідношення, стратифікування або задля контролю кількості CD4+ і вірусного навантаження ВІЛ щодо результатів ППІ. Рекомендується, щоб пацієнти, які отримували терапію ВААРТ, зберігали передопераційну кількість CD4+ не менше 200 або більше.

Колонізація MRSA (модифікуюче).

Достовірність: висока.

Початкові показники щодо метицилінорезистентного золотистого стафілокока (MRSA) у пацієнтів із ТЕС загалом вивчалися на невеликих прикладах із досить змінними результатами. Дослідження Kalmeijer та ін. виявило, що високий рівень назального носійства золотистого стафілокока був незалежним чинником ризику розвитку із коефіцієнтом 16,0 (95 % ДІ від 1,1 до 82,2) для розвитку ППІ золотистого стафілокока [86]. Подальші роботи також продемонстрували, що пацієнти, які носії MRSA після тотального ендопротезування кульшового суглоба, мають підвищений відносний ризик ППІ 4,46 (ДІ 95 % 1,12 до 17,82, 5,26 проти 1,17 %) порівняно з групою хворих, які не мають колоній MRSA [87]. Аналогічним чином у пацієнтів із ТЕКС вірогідність ризику ППІ становила 5,61 (95 % ДІ від 1,81 до 17,38, 7,32 проти 1,3 %). Ретроспективний аналіз пацієнтів із ППІ показав, що колонізація золотистого стафілокока мала 3,97 вищий коефіцієнт (95 % ДІ від 1,49 до 10,54) для ППІ порівняно з контрольними групами [88]. Крім того, було встановлено, що колонізація золотистого стафілокока має адитивний ефект у разі активного споживання тютюну, ревізійної хірургії та/або ІМТ ≥30 кг/м^2, збільшуючи ризик у 3–12 разів порівняно з контролем [89]. Низка проспективних досліджень і систематичних оглядів, як в ортопедичній, так і в загальній хірургічній літературі, повідомили про швидкість скринінгу і деколонізацію назального носійства золотистого стафілокока в дії [90, 91]. Скринінг і лікування золотистого стафілокока є швидким, недорогим, простим методом і повинен проводитися для всіх пацієнтів до операції. Невелика кількість пацієнтів невиліковні і є хронічними носіями. Хоча їхній ризик є підвищеним для ППІ, що сприяє продовженню колонізації золотистого стафілокока, і є відносним протипоказанням до планового первинного тотального ендопротезування кульшового суглоба, але може лікуватися інтраопераційним, локальним ванкоміцином. Проте його використання повинно бути збалансованим із ризиком гострого ураження нирок [92].

Бактеріальна колонізація шкіри, відмінна від MRSA (модифікуюча).

Достовірність: висока.

Передопераційний препарат для шкіри на основі хлоргексидину було запропоновано як спосіб зниження ППІ. У рандомізованому контрольному дослідженні Kapadia, запропоновано використання одягу, який пропитали хлоргексидином, за ніч або вранці до госпіталізації, це зменшувало 1-річний показник ППІ на 2,5 % (2,9 проти 0,4 %) порівняно з попереднім стандартом лікування (ВР 8,15, 95 % ДІ від 1,01 до 65,6) [93]. Аналогічні результати спостерігалися в попередній ретроспективній групі дослідження (у тому ж закладі) [94, 95], а також у загальній кількості операційних пацієнтів [96].

Хвороба печінки.

Достовірність: висока.

Гепатит (модифікуючий).

У ретроспективному дослідженні Kuo та ін., наведено спостереження за 3,435 пацієнтів із ТЕКС за даними про довготривале медичне страхування в Тайвані, повідомляється, що чоловіки з HVB мали в 4 рази (ВР, 4,32; 95 % ДІ від 1,85 до 10,09) збільшений ризик розвитку ППІ порівняно з пацієнтами без HBV [97]. Ризик ППІ був найвищим від 6 міс. до 1 року після ТЕКС (ВР 18,7, 95 % ДІ від 1,90 до 184) і зменшився після першого року (ВР 4,8, 95 % ДІ від 1,57 до 14,7). Автори не виявили відмінностей в частоті ППІ між пацієнтами без HBV у перший місяць. Наявність або відсутність цирозу й інфекції HCV не мали подальшого впливу на ризик ППІ у цих пацієнтів. Цікаво, що HBV, не значимо збільшував ризик розвитку ППІ для жінок. У ретроспективному зіставленні контрольного дослідження 77 випадків HCV (+) тотального ендопротезування кульшового суглобу не мало відмінностей у частотах ППІ у пацієнтів із HCV (+) порівняно з HCV (–) пацієнтами [98]. Однак із двох ускладнень у групі HCV (+) обидві мали глибокі інфекції, які вимагають повторної операції. Тим часом, обидва ускладнення в контрольній групі повідомляли лише про надчутливі інфекції, які лікувалися антибіотиками внутрішньовенно. Коли група HCV була ще стратифікована по прогресуванню захворювання, частоту ППІ відзначено значно вище у пацієнтів, хвороба яких прогресувала до фіброзу (21 проти 0 %). У роботі Kildow та ін. було проаналізовано 22 663 пацієнта ТЕС, використовуючи дані Medicare PearlDiver, і виявлено підвищені ризики ППі для пацієнтів із HCV (+) протягом 90 днів (ВР 1,96, 95 % ДІ від 1,53 до 2,50) і 2 роки (ВР 1,93, 95 % ДІ від 1,66 до 2,25), а також у пацієнтів із HBV (+) через 2 роки (ВР 1,66, з 1,06 до 2,59) [99]. Незважаючи на те, що вони безпосередньо не порівнюються один з одним, супутня ВІЛ-інфекція, мабуть, збільшує рівень інфікування. У разі нових методів лікування HCV важливо буде спостерігати ефекти вирішення HCV і результати ППІ.

Цироз печінки (модифікуючий).

Щоб краще окреслити ефекти цирозу проти гепатиту, Jian та ін. провели зіставлений контрольний аналіз групи з використанням 880786 пацієнтів з ТЕС за даними Національної бази даних [82]. Порівняно з контролем у пацієнтів із HBV (+) без цирозу не було підвищеного ризику для ППІ (1,22 (ВР, 95 % ДІ від 0,77 до 1,95), тоді як пацієнти з HCV (+) без цирозу мали в 2 рази більший ризик для ППІ (ВР 2,33; 95 % ДІ від 1,97 до 2,76), а у пацієнтів із цирозом — 2,42 більший ризик для ППІ (95 % ДІ від 1,87 до 3, 12). У дослідженні показників Данії Deleuran та ін. зазначили, що частота глибокої інфекції через рік була вищої при

цирозі печінки ніж у контрольних пацієнтів (ВР 1,65, 95 % ДІ від 0,61 до 3,56, 3,1 проти 1,4 %) [100]. Інший ретроспективний розгляд, з проблематики цирозу печінки, показав змішані результати. Seol та ін. ретроспективно порівняли 71 пацієнта з цирозом, що підлягали запланованому ТЕС проти контрольної групи без цирозу [101]. Було виявлено лише невідповідну тенденцію до збільшення ППІ (13,5 проти 5,6 %) і ІОХВ (17,6 проти 2,8 %). Також відзначено, що більшість пацієнтів, у яких зафіксовано хірургічні ускладнення з більшою ймовірністю мали й хронічні супутні захворювання (наприклад ХЗН, діабет і гіпертонію). Інші давніші дослідження описали збільшення частоти ускладнень рани після планового ТЕС у пацієнтів з безсимптомною хворобою печінки і цирозом [102, 103]. Аналогічним чином, невелике дослідження Cohen зі співавторами виявило, що деякі підгрупи пацієнтів з цирозом, за специфічною класифікацією Child-Pugh A і B, можуть безпечно проходити планове ТЕС без підвищеного ризику небажаних явищ.

Трансплантат (немодифікуючий).

Стосовно пацієнтів, якими виконано трансплантацію печінки, відносний ризик ППІ залишається предметом обговорення, при цьому багато досліджень є лише поодинокими випадками. У двох групах випадків загальна частота ППІ становила від 3,2 до 3,6 % [105, 106]. Дослідження груп, проведене Ledford та ін., показало, що трансплантація органів істотно підвищувала ризики ППІ або ІОХВ (3,2 %), але між групами не було відмінностей [106]. В одній з робіт, що користувалася базою даних NIS, порівнювали результати 4493 пацієнтів із ТЕС з історією трансплантації органів і було виявлено, що пересадка печінки мала найбільший ризик інфікування ран і ППІ (ВР 3,90, 95 % ДІ: від 1,4 до 3,9) порівняно трансплантацією нирок, серця, легенів і підшлункової залози [57]. HBV, HCV, цироз і трансплантація печінки є відносними протипоказаннями до операції. Проте, як HCV, так і цироз є потенційно модефікуючими факторами ризику з появою імунотерапії HCV і операцій щодо пересадки, відповідно. Попередні дані вказують на необхідність лікування HCV до ТЕС. Крім того, можна оцінити ступінь цирозу печінки і потенційні ризики на основі ефективності чинників згортання крові. Через відсутність переконливих доказів наразі не існує переконливих рекомендацій щодо за або проти імунотерапії HCV, оптимізації цирозу або трансплантації печінки до ТЕС. Печінковий профіль і профіль коагуляції слід обстежувати ретельно хворим з останньою стадією захворювання печінки, тому хірургічне втручання повинно бути відкладено, якщо виявлені будь-які зміни з боку коагуляції.

Хронічна антикоагулянтна терапія (немодифікуюче).

Достовірність: низька.

У порівнянному дослідженні випадку Simpson та ін., хронічна передопераційна терапія варфарином у пацієнтів ТЕКС призвела до таких ускладнень: значного збільшення утворення гематоми протягом 48 год (26,8 проти 7,3 %), поверхневих інфекцій (16,8 проти 3,3 %), глибоких інфекцій (6,0 проти 0,0 %) і повернення в операційну для промивання (4,7 проти 0,7%) [107]. Кількісний аналіз пацієнтів, які приймали гепарин, продемонстрував значно вищий рівень глибокої інфекції порівняно з хворими, які продовжували використання варфарину. Аналогічне дослідження пацієнтів після тотального ендопротезування кульшового суглоба в контрольній групі також повідомляло про збільшення частоти глибоких інфекцій (9 проти 2,2 %) і поверхневих (13,5 проти 2,2 %) [108]. Так як немає переконливих доказів або головних принципів, пацієнтів, яким застосовано терапію

варфарином, рекомендується оцінювати за іншими чинниками ризику й оптимізувати відповідним чином для зниження ризиків ППІ. Пацієнтам слід уникати варфаринотерапії та виконувати її лише в крайньому випадку. Подальші дослідження необхідні для вивчення взаємозв'язку міжнародного нормалізованого співвідношення (МНО), а також сучасних аналогів гепарину (наприклад інгібіторів фактора Ха), з інфекцією.

Споживання алкоголю (модифікуюче).

Достовірність: висока.

Недавній метааналіз показав, що споживання алкоголю мало дворазове підвищення ризику розвитку ППІ після ТЕС (ВР 1,88, 95 % ДІ від 1,32 до 2,68) [44]. Wu та ін. повідомляли подібні результати в ретроспективному дослідженні китайських пацієнтів, які перенесли ТЕС (ВР 2,95, 95 % ДІ, 1,06–8,23) [45]. Докладний, ретроспективний, порівняльний аналіз 880 786 пацієнтів загальнонаціональної стаціонарної бази показав, що вживання алкоголю значно збільшує ризик ПХІ після ТЕС (ВР 1,64, 95 % ДІ від 1,38 до 1,95) і є фактором залежності при наявності цирозу [82]. Grammatico-Guillon та ін. ретроспективно проаналізували 32 678 пацієнтів у базі даних Французької регіональної лікарні та виявили, що зловживання алкоголем співвідносилось зі значним збільшенням ризику ІОХВ (ВР 2,47, 95 % ДІ від 1,67 до 3,63) [75]. Вплив зловживання алкоголем на показники ППІ було продемонстровано Radtke та ін. [74]. Після ретроспективного проведеного дослідження результатів 566 операцій тотального ендопротезування кульшового суглоба, доведено, що зловживання алкоголем збільшує шанси ППІ на 5,59 (95 % ДІ 95 % ДІ від 1,14 до 27,33) протягом 18 міс. після операції. Тому очевидно, що його споживання збільшує ризик розвитку ППІ для пацієнтів, яким виконують ТЕС [18, 59–61, 109, 110]. Хоча не було певного періоду щодо необхідності припинення вживання алкоголю до ТЕС, але запропоновано принаймні чотири тижні утриматися від надмірного вживання алкоголю [111]. Споживання алкоголю необхідно оцінювати на індивідуальній основі. У разі надмірного споживання — це модифікований фактор ризику та відносне протипоказання для планового ТЕС, за умови утримування протягом як мінімум чотирьох тижнів від алкоголю.

Куріння (модифікуюче).

Достовірність: висока.

Нещодавній огляд показав, що 18 % населення США є курцями, і глибока інфекція після ТЕС у 3,5 рази вище, ніж загальній популяції [112]. Споживання тютюну зростає серед населення хворого на ожиріння й у 8 разів перевищує ризик зараження порівняно з тими, хто не має проблем з ожирінням [88]. У дослідженні, проведеному Maoz та ін., уживання тютюну, колонізація золотистого стафілокока і ІМТ ≥30 кг/м^2 — це збільшення ризику ППІ (ВР 12,76, 95 % ДІ від 2,47 до 66,16) [89]. Порівняння дослідження груп 2:1 показало, що значно вищі показники хірургічного лікування (3,6 %) у курців порівняно з тими, хто не палить (0,0 %). Крім того, більшість планових ТЕС, виконаних у групі курців, були вторинними через інфекцію [113]. У своєму дослідженні бази даних ACS NSQIP Duchman описали значне зростання ризику ускладнень після ТЕС у споживачів тютюну (ВР 1,47, 95 % ДІ від 1,21 до 1,78) [114]. У порівняльному великому дослідженні бази даних Kremers та ін. подали аналогічні результати з підвищеним ризиком ППІ у курців (ВР 1,7, 95 % ДІ від 1,1 до 2,6) [115]. Хоча у досліджені Singh та ін. не виявлено суттєвої різниці коефіцієнта ППІ у курців, автори повідомили про значний

ризик для ППІ порівняно з контрольною групою тих, хто не курить (ВР 2,28, 95% ДІ від 0,99 до 5,27) [116]. Sahota та ін. провели аналіз, який можна порівняти з висновками аналізу групи 12 588 пацієнтів із ТЕС у базі даних ACS NSQIP для оцінювання ефективності куріння за 30-денних післяопераційних ускладнень. Загальний їхній рівень у цей термін був вище у курців на 2,5 % порівняно з 1,4% (ВР 1,84, 95 % ДІ від 1,21 до 2,80). Курці також продемонстрували значно вищий рівень 30-денних глибоких ППІ (1,1%) у комбінованій групі ТЕКшС/ТЕКС. Під час аналізу підгруп в активних курців спостерігалися більш високі рівні 30-денних глибоких ІОХВ після ТЕС (1,3 %) і 30-денних поверхневих ІОХВ після ТЕКС (1,8 %) [117]. Проспективне дослідження груп, засноване на лікарняному реєстрі Gonzalez та ін. виявило, що у курців на сьогодні більш високі річні показники післяопераційної ППІ, ніж у колишніх курців, обидва з яких були значно вище, ніж у тих, хто палив будь-коли (ВР 1,8, 95 % ДІ від 1,04 до 3,2). За перший рік хірургічного лікування ризики ППІ незначно знизилися, але, як і раніше, підвищилися порівняно з історією куріння (ВР 1,12, 95 % ДІ від 0,64 до 2,04) [118]. Аналіз 6 рандомізованих досліджень показав, що припинення куріння зменшило відносне зниження ризику на 41 % від загального числа післяопераційних ускладнень. У цій роботі автори об'єднали дані з 15 обсерваційних досліджень і виявили, що у пацієнтів, які припинили курити до операції, була нижча кількість ускладнень загоєння ран (ВР 0,73, 95 % ДІ від 0,61 до 0,87) [119]. З іншого боку, Azodi та ін. повідомили, що пацієнти, які багато палять, мають значний ризик післяопераційних ускладнень [120]. Більш того, після коригування багатовимірного логістичного аналізу найважча група куріння тютюну мала 121 % підвищеного ризику системних ускладнень (ВР, 2,21, 95 % ДІ 1,28–3,82). Куріння є незалежним, здатним до зміни чинником ризику, який істотно пов'язує ППІ/ІОХВ, разом з іншими супутніми захворюваннями. Тому активне куріння, особливо інтенсивне вживання тютюну — це відносне протипоказання до ТЕС, за умови виключення куріння протягом не менше чотирьох тижнів.

Вживання внутрішньовенних наркотиків (модифікуючий).

Наркомани, які вживають наркотики внутрішньовенно (IVDA) часто можуть мати ВІЛ, створюючи безліч ризиків, які є проблематичними для лікування. Попередні ретроспективні аналізи описали чотириразове збільшення септичного артриту нативних суглобів у IVDA проти пацієнтів без такої залежності [121, 122]. Ретроспективне дослідження Lehman та ін. виявило, що вищий показник ППІ у пацієнтів із IVDA і/або ВІЛ (+) [123]. IVDA також мають майже в два рази більше випадків ППІ (25 %) порівняно з ВІЛ (+) пацієнтами (14 %). Якщо присутні IVDA і ВІЛ, темпи поширення ППІ збільшуються до 40 %. Пізніші обстеження підтвердили, що у хворих на IVDA зростає чинник ризику під час тотального ендопротезування кульшового суглоба і призводить до вищої ймовірності ППІ [109, 124]. Ризики ППІ різняться з первинною ТЕС і суттєво впливають на наступні обстеження. Su та ін. повідомили про 25 %-ву виживаність, яка не має повторного зараження, протягом двох років у пацієнтів із IVDA порівняно з 96 % у контрольних, які перенесли тотальне ендопротезування кульшового суглоба [125]. Під час дослідження Pitt та ін. було проведено проспективний аналіз груп 405 невдалих первинних тотальних ендопротезувань колінних суглобів [126], який показав, що хворі на IVDA мають значний фактор ризику невдалих тотальних ендопротезувань колінних суглобів та відповідає п'ятиразовому збільшенню ризику

до виконання ревізійної хірургії. У двох ретроспективних оглядах IVDA протягом року після тотальних ендопротезувань кульшового суглоба і тотальних ендопротезувань колінного суглоба було описано показники невдач до 50 %, складні ревізійні втручання та 17 %-ва частота ампутації [127, 128]. Незадовільні показники ППІ, що призводять до ревізій і високого відсотка невдач після первинних і ревізійних операцій, роблять ТЕС в активних IVDA марними й абсолютно протипоказаними. Пацієнтів слід направляти до відповідних закладів консультування щодо наркотиків і проводити хірургічну операцію лише після лікування наркотичної залежності протягом як мінімум одного року.

Остеонекроз (немодифікуючий).

Достовірність: помірна.

Докази щодо остеонекрозу і його зв'язку з ППІ/ІОХВ дуже суперечливі. На разі виявлено 3 дослідження в цьому систематичному огляді, які були отримані з Реєстру Тотального Ендопротезування Kaiser Permanente (TJRR). У 2 роботах Namba аналогічні методи були застосовані для оцінки впливу остеонекрозу на ППІ/ІОХВ; одне було зосереджене на тотальному ендопротезуванні кульшового суглоба, а друге — колінного суглоба [42, 129]. Вони довели підвищений ризик для ППІ/ІОХВ у пацієнтів ТЕС, у яких діагностовано остеонекроз. Проте, в третьому дослідженні Singh [130], яке ґрунтувалось на попередніх, продовжено первинну 8-річну базу даних до 11 років і не виявлено збільшення кількості ППІ/ІОХВ у хворих після тотального ендопротезування кульшового суглоба з остеонекрозом. Через суперечливі докази і високий спектр можливостей дослідження, остеонекроз стегна не є суттєвим чинником ризику для ППІ/ІОХВ.

Вік (немодифікуючий).

Достовірність: помірна.

Існують суперечливі дані щодо впливу віку на збільшення ризику виникнення ППІ. Метааналіз, виконаний Chen та ін., не показав зв'язку між віком і ризиком зараження [46]. В об'єднаному аналізі 8 робіт вік (як безперервна дія) не пов'язаний з ризиками ППІ [19]. Проте результати 2 досліджень показали, що у пацієнтів віком 75 років і старше підвищується ризик розвитку ППІ у разі первинного тотального ендопротезування кульшового суглоба [131, 132].

Стать (немодифікуюча).

Достовірність: помірна.

Вплив гендерних чинників на ризики ППІ загалом є суперечливим. Хоча деякі дослідження показують, що у чоловіків підвищений ризик розвитку ППІ після ендопротезування суглобів, інші вказують на протилежне. Аналізуючи 8 досліджень Chen та ін виявили, що у чоловіків був вищий ризик зараження після тотального ендопротезування колінного суглоба, ніж у жінок [46]. Новий об'єднаний багатовимірний аналіз 28 досліджень підтверджує це [19].

Раса (немодифікуюча).

Достовірність: висока.

Об'єднаний аналіз показує, що у темношкірих і латиноамериканських народів більший ризик розвитку ІОХВ/ППІ порівняно з білими людьми [42, 61, 133].

Географічне положення (немодифікуюче).

Достовірність: обмежена.

Повідомляється про підвищений ризик інфікування пацієнтів, які проживають у сільській місцевості, на відміну від міської в Китаї [45]. Проте це може бути результатом системи допомоги в країні, а не географічного положення.

Ендопротезування кульшового суглоба проти колінного (немодифікуюче).

Достовірність: висока.

Порівняно з тотальним ендопротезуванням кульшового суглоба, ендопротезування колінного суглоба послідовно було пов'язане з підвищеним ризиком ІОХВ/ППІ [73, 134].

Недостатня вага (модифікуюча).

Достовірність: висока.

У 3 дослідженнях порівняли недостатню вагу (ІМТ <18,5 кг/м^2) із нормальною та надлишковою і не виявили жодного зв'язку з ППІ [13, 14, 129].

Гіпертензія (модифікуюча).

Достовірність: висока.

В об'єднаному аналізі 4 публікації не було виявлено значних доказів зв'язку між гіпертензією та ризиками ІОХВ/ППІ [18, 59, 60, 135].

Соціально-економічний статус (немодифікуючий).

Достовірність: висока.

Послідовні результати довели, що низький дохід був пов'язаний з підвищеним ризиком ІОХВ/ППІ [136–138].

Електроліти (модифікуючі).

Достовірність: висока.

Не було виявлено ніяких істотних доказів зв'язку між співвідношенням електролітів і ризиками ІОХВ/ППІ [18, 62].

Депресія (модифікуюча).

Достовірність: висока.

Показники свідчать, що історія депресії та психозу пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ після ТЕС [18, 59, 60].

Стероїди (модифікуючі).

Достовірність: помірна.

Попередній метааналіз 4 досліджень показав, що історія стероїдної терапії пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ після тотального ендопротезування колінного суглоба [46]. В об'єднаному аналізі 5 робіт Zhu також було доведено, що терапія стероїдами пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ після ТЕС [48]. В останньому об'єднаному аналізі 10 досліджень результати узгоджено з попередніми [19].

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) (модифікуючі).

Достовірність: висока.

В об'єднаному аналізі 7 досліджень, які повідомляють про суперечливі результати, виявлено, що історія ССЗ пов'язана з підвищеними ризиками ІОХВ/ППІ після ТЕС [59, 60, 78, 139–143]. У роботах, які оцінювали застійну серцеву недостатність (ЗСН) та серцеву аритмію як чинники ризику, було доведено суттєвий зв'язок [5, 18, 59, 60, 133].

Периферійне судинне захворювання (ПСЗ) (модифікуюче).

Достовірність: висока.

Аналіз 6 досліджень історії ПСЗ доводить підвищений ризик ІОХВ/ППІ [5, 18, 59, 60, 82, 144].

Хвороба легень (модифікуюча).

Достовірність: висока.

Наявність хронічних захворювань легень залишається невизначеною. У той час як об'єднаний аналіз 4 досліджень, які розглядають асоціації хронічних захворювань легень щодо ризику розвитку ППІ, не надав доказів зв'язку [5, 59–61], у 2 роботах повідомлялося про послідовний зв'язок. Що стосується хронічної обструктивної хвороби легень, зокрема, підвищений ризик для ІОХВ/ППІ відзначено в об'єднаному аналізі 4 досліджень [3, 73, 133, 135].

Ревматоїдний артрит (РА) (модифікуючий).

Достовірність: помірна.

Аналіз 7 робіт виявив, що РА належить до підвищеного ризику ППІ після тотального ендопротезування колінного суглоба [46]. В іншому об'єднаному аналізі 7 досліджень Zhu було продемонстровано, що РА пов'язано з підвищеними ризиками ППІ [48]. Результати нещодавнього об'єднаного аналізу 13 досліджень підтверджують зібрані дані [19].

Злоякісні новоутворення (немодифікуючі).

Достовірність: висока.

Онкологічні захворювання віднесли до підвищеного ризику розвитку ІОХВ/ППІ після ендопротезування в об'єднаному аналізі 7 досліджень [18, 59–61, 73, 145, 146]. Проте інформація щодо зв'язку між метастатичними пухлинами та ризиками ІОХВ/ППІ обмежена і непослідовна [5, 18, 59, 60].

Попередня операція суглоба (немодифікуюча).

В об'єднаному аналізі 5 досліджень історія попередньої операції суглоба (якщо порівнювати з випадками без неї) була пов'язана з триразовим збільшенням ризику розвитку ППІ [19]. Порівняно з первинним ендопротезуванням, ревізійне призводить до підвищеного ризику розвитку ППІ, що доведено в об'єднаному аналізі 5 досліджень [19]. У 2 працях повідомлялося, що історія попередніх інфекцій суглоба провокує підвищений ризик розвитку ППІ, але ці результати були засновані на однофакторному аналізі [3, 63].

Анемія (модифікуюча).

Достовірність: висока.

Послідовні докази показали, що передопераційна анемія пов'язана з підвищеним ризиком ІОХВ/ППІ після ТЕС [5, 59, 60, 148].

Американська асоціація інсульту (ААІ) (немодифікуюча).

Достовірність: висока.

Ступінь ААІ>2 призводить до підвищення ризику ІОХВ/ППІ; це узгоджено в усіх дослідженнях [42, 89, 129, 131, 133, 134].

Індекс коморбідності Чарльсона (модифікуючий).

Достовірність: висока.

Хоча факторний показник не можливо ані порівняти, ані об'єднати, існують послідовні дані, які свідчать, що вищий індекс коморбідності Чарльсона пов'язаний з підвищеним ризиком ІОХВ/ППІ [136, 137, 149].

Остеоартрит (немодифікуючий).

Достовірність: висока.

Об'єднані докази з 7 досліджень не навели суттєвих зв'язків остеоартриту з ризиком розвитку ППІ після ендопротезування суглоба [42, 109, 129, 130, 150, 151].

Посттравматичний артрит (немодифікуючий).

Достовірність: висока.

Об'єднаний аналіз 3 досліджень не довів зв'язок між посттравматичним артритом і ризиками ІОХВ/ППІ [42, 129, 152].

Стоматологічні процедури (немодифікуючі).

Достовірність: обмежена.

У 2 дослідженнях, де порівнювали зв'язки стоматологічних процедур із ризиками ППІ, не було жодних доказів [45, 145].

Неврологічні захворювання (модифікуючий).

Достовірність: висока.

Історія неврологічних захворювань, таких як геміплегія/параплегія, була пов'язана з підвищеним ризиком ІОХВ/ППІ в об'єднаному аналізі 4 досліджень із суперечливими даними [59–61]. Результати однакові як для деменції, так і ризиків ІОХВ/ППІ [59, 60, 73].

Гіперхолестеринемія (модифікуюча).

Достовірність: висока.

Жодне з досліджень, в яких порівнювали зв'язки гіперхолестеринемії і виразкової хвороби з ризиками ППІ, не надало будь-яких доказів зв'язку [18, 59, 60].

Вада клапану (немодифікуючі).

Достовірність: висока.

Інформація щодо зв'язку між вадою клапану і ризиками ІОХВ/ППІ обмежена та непослідовна [18, 59–61]. В об'єднаному аналізі не було достовірних доказів того, що ІОХВ/ППІ, пов'язані з порушенням кровообігу легень [5, 59–61], гіпотиреозом [18, 59, 60, 153] або зловживанням наркотиками [18, 59, 60].

Переливання крові (немодифікуюче).

Достовірність: висока.

Пацієнти, які перенесли алогенне переливання крові, мають підвищений ризик ППІ/ІОХВ [5, 134, 154–156]; проте для аутогенного переливання крові дані обмежені [5]. Профілактика варфарином або низькомолекулярним гепарином для венозної тромбоемболії була пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ППІ [157, 158].

Методи і матеріали: основні результати, що належать до факторів ризику, пов'язані з ППІ, були досліджені з використанням PubMed, ScienceDirect і Web of Science з обмеженням в даті з 1 січня 2013 року по 23 лютого 2018 року. В таблиці перераховані наступні пошукові запити та їх показники.

Ці результати було згодом імпортовано в систему управління інформацією Mendeley (Ельзевір, Амстердам, Нідерланди) і 347 дублікатів було видалено. Тези були потім імпортовані в Райян (Катарський обчислювальний науково-дослідний інститут, Доха, Катар) для подальшого відбору назв і рефератів авторами J.E.F. і Z.C. З +1 365 анотацій зібрано, 1 126 було виключено через неправильну тему дослідження, іноземну мову або низьку базу доказовості (звіти про випадки і серії випадків без порівняльних груп). З решти тез, 239 залишилося для докладного огляду з оцінкою якості дослідження з використанням Керівництва з клінічної практики Американської академії ортопедичних хірургів і методики систематичного огляду [159].

База даних	Пошуковий запит	Результати
PubMed	«ендопротезування, заміна, стегно» [MeSH Major Topic] або «ендопротезування, заміна, коліно» [MeSH Major Topic]) або («коліно» [TITLE] або «стегно» [TITLE]) та («ендопротезування» [TITLE] або «заміна» [TITLE]) та («інфекція» [MeSH Major Topic] або «глибока інфекція» [TITLE] або «ППІ» [TITLE] або «Інфекція ендопротезу суглоба» [TITLE] або «Інфекція ендопротезу суглоба» [TITLE] або «Інфекція області хірургічного втручання» [TITLE] або «ППІ» [TITLE]) не («автобіографія» [Publication Type] або «коментар» [Publication Type] або «конгреси» [Publication Type] або «словник» [Publication Type] або «редакційний» [Publication Type] або «інтерв'ю» [Publication Type] або «лекції» [Publication Type] або «законні випадки» [Publication Type] або «законодавство» [Publication Type] або «лист» [Publication Type] або «новини» [Publication Type] або «газетна стаття» [Publication Type] або «періодичний індекс» [Publication Type] або «розповідь про себе» [Publication Type] або «техдоповідь» [Publication Type] або «онлайн-конференція» [Publication Type]) та «останні 5 років» [PDat] та англ. [мов]	510
ScienceDirect	Дата публікації >2012 та TITLE-ABSTR-KEY((«ендопротезування кульшового суглоба» або «заміна кульшового суглоба») або («ендопротезування колінного суглоба» або «заміна колінного суглоба») та інфекція)	956
Web of Science	((TI = ((«ендопротезування кульшового суглоба» або «заміна кульшового суглоба» або «заміна колінного суглоба» або «ендопротезування колінного суглоба») та (інфекція або ППІ або ППІ)))) та мова: (English) та типи документів: (стаття або анотація опублікованого матеріалу, даних, огляд бази даних, початковий доступ або огляд	246
	Загальна	1 712

Співвідношення відносного ризику, коефіцієнтів шансу і ризику, а також показники і статистичні дані були використані для оцінювання результатів інфекцій ендопротеза суглоба. Джерела даних включали дослідження Medline, Embase, Web of Science, Cochrane бібліотеки і списки відповідних досліджень із моменту створення до 15 лютого 2018 року. Дослідження, що представляють інтерес, були продовженням (обсерваційних і рандомізованих контрольованих досліджень (РКД)), порівнювали зв'язок фактора і ризику ІОХВ і/або ППІ у пацієнтів, яким виконано ортопедичні процедури. З 7 177 потенційно значущих посилань, 69 були остаточно включені в цей огляд. Жодних РКД, що відносяться до теми огляду, не було виявлено.

Які модифікуючі та немодіфікуючі чинники сприяють збільшенню ризику ППІ/ІОХВ?

Модифікуючі чинники ризику для ІОХВ/ППІ під час ТЕС:

- Активна інфекція
- Алкоголізм
- Серцево-судинна хвороба, застійна серцева недостатність, серцева аритмія
- Хронічне захворювання нирок
- Хронічне обструктивне захворювання легень

- Порушення згортання крові
- Депресія
- Цукровий діабет

Глыікозильований гемоглобін

Глюкоза сироватки

- Зловживання наркотиками
- Абсолютна ниркова недостатність
- ВІЛ/СНІД
- Імуносупресія
- Внутрішньосуглобова ін'єкція стероїдів
- Хвороба нирок
- Недоїдання
- Колонізація MRSA
- Ожиріння
- Периферичні судинні захворювання
- Психози
- Ниркова хвороба
- Ревматоїдний артрит
- Колонізація шкіри MRSA/MSSA
- Куріння
- Невиліковний HCV

Немодифіковані фактори ризику для ІОХВ/ППІ під час ТЕС:

- Вік
- AAI >2
- Баріатрична хірургія
- Хронічна антикоагуляція
- Стать
- Геміплегія/Параплегія
- Вірус гепатиту В (HBV)
- Остеонекроз
- Попередня операція суглоба
- Попередня інфекція суглоба
- Попередні інфекції
- Трансплантація

На додаток до визначення відповідних чинників ризику ППІ, який є загальноприйнятним для пацієнтів, яким виконують планове первинне ТЕС? Оцінювання ризику повторної госпіталізації було спеціально розроблено для зниження частоти повторної госпіталізації пацієнтів, яким зроблено планове ТЕС [160]. Дана система оцінювання включає вісім різних чинників ризику і використовує бал для кількісної оцінки ризику повторної госпіталізації пацієнта (наприклад колонізація MRSA — 3 бали, куріння — 1 бал, ІМТ ≥40 — 3 бали й ін.). За майже 45 % повторних госпіталізацій через ППІ, є потужним інструментом для виявлення й оптимізації пацієнтів, яким загрожує ризик ППІ. Незважаючи на їхній розвиток, дискусія щодо етичного і фінансово прийнятного ризику ППІ, як і раніше необхідна. Коли накопичений відносний ризик зараження через коморбідності (модифікуюча, немодифікуюча або комбінація) може стати неприйнятним для продовження ТЕС?

Протипоказання	Модифікуючий фактор ризику	Немодифікуючий фактор ризику
Абсолютне	Пов'язаний з профілактичними ускладненнями і затримкою операції до оцінення й оптимізації	Не оптимізований і не дозволяючий хірургічне втручання. Слід продовжувати альтернативну терапію від болю в суглобах
Відносне	Не вимагає хірургічної затримки, якщо немає інших показників. Проте, коли ризик пацієнта після післяопераційних ускладнень перетинає поріг прийнятності, його слід оптимізувати	Не вимагає хірургічної затримки. Для пацієнтів з додатковими факторами ризику, які перетинають поріг прийнятності, усі інші повинні бути оптимізовані до операції

Приклади:

• Модифікуючі фактори ризику

Абсолютні протипоказання: невиліковний ВІЛ, глюкоза сироватки ≥200, активний сепсис, активна інфекція суглоба, внутрішньосуглобові ін'єкції протягом трьох місяців, активне внутрішньовенне використання наркотиків, суперожиріння (ІМТ ≥50 кг/м^2).

• Відносні протипоказання: ожиріння, підвищений рівень гліко-гемолобіну, куріння, хворі з високим рівнем ризику, неметастазуючий рак, недоїдання, гепатит С.

• Немодифікуючі фактори ризику

Абсолютне протипоказання: легенева гіпертензія.

• Відносні протипоказання: стать, вік, геміпарез, метастатичний рак, порушення згортання крові, гемофілія, хвороба фон Віллебранда, попередня інфекція оперованого суглоба, трансплантація печінки, трансплантація нирки, гепатит В.

Автори: *Usama H. Saleh, Neil Sheth, Radwan G. Metwaly, Matthew Sloan*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи пов'язаний діагноз посттравматичного артриту з підвищеним ризиком ІОХВ/ППІ після ендопротезування суглоба?

Рекомендація: Так. Тотальне ендопротезування суглоба (ТЕС) у пацієнтів із посттравматичним артритом кульшового або колінного суглоба має підвищений ризик розвитку ІОХВ/ППІ. Частота виникнення захворювання помітно вища у пацієнтів із попередніми хірургічними операціями та зі збереженням імплантата.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 2 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Повідомлялося, що симптоматичний артрит кульшового, колінного суглобів і гомілковоступневого є вторинним по відношенню до травматичних причин у 12 % випадків [1]. Було проведено кілька високоякісних досліджень, в яких розглядався вплив передопераційних діагнозів на ризики для ППІ і ІОХВ. Проте, вони оцінювали клінічні і рентгенологічні результати після ТЕС у разі посттравматичного артриту, але часто не мали порівняльної групи [1–14]. Крім того, дослідження показали, що тотальне ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС) зі збереженням імпланта при наявності перелому верхньої суглобової поверхні великогомілкової

кістки пов'язане з вищою частотою ППІ порівняно з тотальним ендопротезуванням колінного суглоба для пацієнтів із видаленнням ендопротезу [15].

У дослідженні Bala та ін. було оцінено хірургічні ускладнення серед 3 509 пацієнтів, які перенесли ТЕКС за умов посттравматичного артриту, порівняно з 257 611 контролю з бази даних Medicare, протягом двох років спостереження [1]. Вони виявили, що у пацієнтів із посттравматичним артритом ризик глибокої інфекції становить 4,93 % порівняно з ризиком 2,93 % серед первинної групи остеоартриту, зі значним коефіцієнтом шансів 1,72 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,47–2,01). У дослідженні Pedersen застосовувався Національний реєстр Данії для оцінки ризику повторної операції через інфекцію серед 9 380 пацієнтів, які перенесли тотальне ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС) через артрит після переломів проксимального відділу стегнової кістки, порівняно з 63 318 пацієнтами контрольної групи, які перенесли ТЕКшС з приводу первинного остеоартриту [16]. Посттравматичні пацієнти з ТЕКшС мали 0,94 %-вий рівень глибоких інфекцій, порівняно з 0,70 % пацієнтів із первинним остеоартритом, за незначної різниці в скорегованому відносному ризику 1,46 (95 % ДІ від 0,99 до 2,17). Аналогічні результати спостерігалися в реєстрі Данії посттравматичного артриту гомілки, в якому зазначалося, що зміни були більш частими в пацієнтів із посттравматичним артритом колінного суглоба [17]. Інформація бази даних також використовувалася для виявлення факторів ризику ППІ/ІОХВ, які мали вищі показники інфікування у пацієнтів із діагнозом посттравматичний артрит [18, 19]. Saleh провів систематичний огляд ТЕКшС для лікування посттравматичного артриту, який включав 16 проспективних і ретроспективних досліджень [10]. Первинні результати були зосереджені на оцінках функції. Коефіцієнт людей, які повідомили про інфекцію як ускладнення, склав 20,9 % для поверхневих інфекцій (62/296 пацієнтів у цілому) і 16,5 % для глибоких інфекцій (67/405 пацієнтів). Жодних порівняльних груп не було для аналізу серед цих досліджень. Ці пропорції вище, ніж більшість опублікованих відсотків ППІ для ТЕКС, виконаних у результаті первинного остеоартриту. Аналогічним чином, системний огляд показав результати ТЕКшС після перелому кульшової западини і зазначив, що ризик інфекцій під час ТЕКшС після переломів кульшової западини був вище, ніж для звичайних ендопротезувань, особливо у пацієнтів із кількома попередніми операціями і збереженням металевої конструкції з попередньої відновленою вертлюжною западиною [20].

В інших роботах були подані коефіцієнти ППІ як вторинний результат серед пацієнтів із посттравматичної хворобою і осіб із первинним остеоартритом. Ge та ін. провели ретроспективний огляд 27 пацієнтів, які перенесли ТЕКС після периартикулярного перелому порівняно з 45 особами, у яких було зафіксовано ушкодження м'яких тканин коліна без перелому [3]. Повідомлялося про невелике число ППІ з двома зареєстрованими поверхневими інфекціями в кожній групі (7,4 проти 2,3 %) і чотирма глибокими інфекціями в групі переломів (15 %) порівняно з нулем в групі м'яких тканин. Lunebourg та ін. інформували про функціональні результати після ТЕКС. Вони порівняли 33 пацієнтів із періартикулярним переломом із контролем первинного остеоартриту 407 [6]. У посттравматичній групі не відомо про поверхневі інфекції порівняно з первинною групою остеоартриту (0,02 %), тоді як в посттравматичній групі (6,1 %) зафіксовано дві глибокі інфекції порівняно з нулем у групі первинного остеоартриту. Scott та ін. оцінили

клінічні результати ТЕКС після переломів проксимальної суглобової поверхні великогомілкової кістки серед 31 пацієнта порівняно з групою з 93 пацієнтів із первинним остеоартритом [12]. Вони повідомили про 4 поверхневі інфекції в посттравматичній групі (12,8 %) порівняно з однією в групі первинного остеоартриту (1,0 %). Вони діагностували одну глибоку інфекцію в кожній групі (3,2 % проти 1,0 %). Morison та ін. провели ретроспективне дослідження випадку у пацієнтів, яким виконано ТЕКшС після перелому кульшової западини, проти співставленої групи пацієнтів, яким здійснено ТЕКшС з приводу первинного остеоартриту або аваскулярного некрозу [21]. Автори зазначили, що у пацієнтів із попереднім переломом кульшової западини була вища ймовірність розвитку інфекцій.

У подальших дослідженнях повідомлялося лише про показники інфікування посттравматичних пацієнтів без групи порівняння. Частка пацієнтів із інфекцією в цих роботах складала від 3,2 до 26,7 % для поверхневих і 3,2–20,0 % для глибоких [2, 4, 5, 7–9, 11, 13, 14, 22]. Лише одне дослідження оцінювало ризики ППІ після ТЕКшС. Усі інші були присвячені ППІ після ТЕКС як первинний або вторинний результат. Ми робимо висновок, що частота ППІ після ТЕС у разі посттравматичному артриту, імовірно, вища, ніж у разі ТЕС під час первинного остеоартриту. Проте існують дослідження, які оцінюють цю тему як первинний результат, і більшість із них мають обмежену кількість інфекційних ускладнень, доступних для аналізу.

Автори: *Georgios Komnos, Ronald Huang*

ЗАПИТАННЯ 3: Які харчові маркери найбільш чутливі і специфічні для ІОХВ/ППІ? Чи може поліпшення аліментарного статусу знизити ризик ІОХВ /ППІ?

Рекомендація: було продемонстровано, що сироватковий альбумін <3,5 г/дл є незалежним чинником ризику для ІОХВ/ППІ після тотального ендопротезування суглоба в багатьох масштабних дослідженнях. Проте інші нутритивні маркери були погано досліджені. На сьогодні існує недостатньо доказів того, що корекція передопераційних маркерів харчування знижує ризики подальших ІОХВ/ППІ. Незважаючи на їхню відсутність, ми визнаємо важливість оптимізованого стану харчування при ТЕС для зниження ризиків ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 98 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 1 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Добре відомо, що недоїдання пов'язане з підвищеним ризиком низки несприятливих наслідків після ТЕС, включаючи проблеми з загоєнням ран, більш тривалим перебуванням в лікарні [1–3]. Повідомлялося, що поширеність недоїдання у пацієнтів, що проходять ортопедичні процедури, досягає 50 % [4]. Проте невідомо, які нутритивні маркери найбільш чутливі та специфічні для ППІ і ІОХВ. Серологічні методи й антропометричні заходи було використано для визначення статусу харчування. Серологічні маркери, за допомогою яких традиційно застосовуються як маркери недоїдання, складаються з концентрації альбуміну в сироватці

<3,5 г/дл, загальної кількості лімфоцитів у сироватці (ЗКЛ) <1500 клітин/м^3 і сироваткового трансферину <200 мг/дл. Інші маркери, у тому числі сироватковий преальбумін, обговорювалися в літературі, яка розглядає питання харчування, але ступінь браку харчування погано описаний в ортопедичній літературі. Gherini та ін. вимірювали передопераційний рівень сироваткового альбуміну і трансферину в пацієнтів, яким виконувалося первинне ТЕКшС, і виявили, що відстрочене загоєння ран пов'язано з більш низьким передопераційним сироватковим трансферином (226 мг/дл у складних випадках проти 262 мг/дл без ускладнень) [5]. Alfargieny та ін. з'ясували, що саме сироватковий альбумін, але не сироватковий ЗКЛ, є незалежним предиктором ППІ після первинної ТЕКшС [6]. Інші недавні дослідження також ідентифікували сироватковий альбумін як незалежний предиктор ППІ і ІОХВ [2, 6–12]. В аналізі 37 173 пацієнтів, яким виконувалось ТЕК і 49 475 пацієнтів, яким було зроблене ТЕКС, в базі даних Національної клінічної оцінки якості хірургії Американського коледжу хірургів (ACS NSQIP), було встановлено, що альбумін <3,5 г/дл є більш сильним незалежним передвісником ППІ і смертності, ніж ожиріння [8, 13]. Поверхневий рівень ППІ склав 2,14 % у пацієнтів із гіпоальбумінемією проти 0,71 % у хворих із нормальним сироватковим альбуміном після ТЕКшС і 1,27 проти 0,64 % після ТЕКС. Частота глибокої інфекції становила 0,38 % у пацієнтів із сироватковим альбуміном ≥3,5 г/дл проти 0,12 % у хворих із гіпоальбумінемією після ТЕКС і 0,71 проти 0,27 % після ТЕКшС [8, 13].

При ревізійному ендопротезуванні низький сироватковий альбумін також було визнаний незалежним чинником ризику для післяопераційних ППІ і ІОХВ. Yi та ін. оцінювали зв'язок між недоїданням, септичною нестабільністю і гострою інфекцією, що виникають після ревізійного ендопротезування. Нутритивними параметрами, що визначали, були сироватковий альбумін, ЗКЛ і трансферин. Вони виявили, що за наявності одного або декількох змінених параметрів, що вказують на недоїдання, які незалежно пов'язані як із хронічними ППІ, так і з гострими післяопераційними інфекціями [2]. Bohl та ін. стверджують, що у пацієнтів, які зазнали ревізії ТЕС з гіпоальбумінемією, більш ніж у два рази частіше розвивається ППІ протягом 30 днів, ніж у хворих із сироватковим >3,5 г/дл [11]. Антропометричні заходи, такі як обхват гомілки, окружність м'язів трицепсу, були використані для виявлення недоїдання в ортопедичних пацієнтів, але порогові значення погано визначено, а кореляція з ППІ і ІОХВ недостатньо вивчені [14–17]. Сироватковий альбумін найбільш вивчений нутритивний маркер у пацієнтів, яким виконано ТЕК. Через кореляції між станом харчування та післяопераційними ускладненнями, хворі, у яких діагностується недоїдання, повинні мати певний раціон харчування, визначений до планового ендопротезування. Проте наразі відсутні достатні докази того, що корекція передопераційних маркерів харчування приводить до зниження коефіцієнта ППІ і ІОХВ.

1.2. Зниження ризику

Автори: *Matthew Austin, Mark Spangehl, Max Greenky*

ЗАПИТАННЯ 1: Який передопераційний скринінг на інфекції необхідно виконувати пацієнтам, яким виконують ревізійне ендопротезування кульшового та колінного суглобів через імовірну асептичну нестабільність?

Рекомендація: На додаток до перевірки анамнезу, отримання рентгенографічного зображення та проведення медогляду, усі пацієнти з невдалим ендопротезуванням кульшового або колінного суглобів, які в черзі на ревізійну операцію, повинні мати аналізи швидкості осідання еритроцитів в сироватці крові (ШОЕ) і С-реактивного білка (СРБ). Пацієнтів із високим індексом підозри на інфекцію слід залишити для подальшого клінічного обстеження.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 0 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Хоча існує багато чинників, які можуть викликати біль і несприятливий результат після тотального ендопротезування суглоба (ТЕС), але інфекція є найпоширенішою причиною незадовільного результату в результаті тотальному ендопротезуванні колінного суглоба (ТЕКС) і третьою найбільш поширеною причиною незадовільного результату в тотальному ендопротезуванні кульшового суглоба (ТЕКшС) [1, 2]. Оцінювання пацієнтів із відчуттям болю після ТЕС починається з докладного анамнезу, медогляду та рентгенографії суглоба. Хворих із недавньою бактеріемією, довготривалими виділеннями з рани після операції, численними операціями на одному і тому ж суглобі, історією перипротезної інфекції суглоба (ППІ), супутніми захворюваннями, що призводять до ослабленого імунітету (наприклад цукровий діабет, артрит і ін.) або пацієнтів із підвищеним ризиком проникнення шкірного бар'єра (наприклад вживання внутрішньовенних наркотиків, виразки шкіри, хронічного венозного застою й ін.) слід розглядати як осіб з потенційно вищим ризиком розвитку ППІ [3]. Результати медогляду, які наводять на думку про ППІ, включають еритему суглобів, припливи жару або великий атравматичний випіт. Прості рентгенограми повинні мати всі пацієнти з відчуттям болю після ТЕС. Корисно порівнювати послідовні рентгенограми. Прості рентгенографічні знімки, які повинні збільшити підозри ППІ, включають ознаки ранньої нестабільності, раннього остеолізу, періостальну гіпертрофію і транскортикальний свищевий хід [4, 5]. Проте потрібно зазначити, що рентгенограми рідко діагностують ППІ і у разі інфекції можуть бути в нормі.

Інфекція — це прихована причина болю після ТЕС. Тому скринінг на ППІ слід виконувати кожному пацієнту з відчуттям болю, які перенесли тотальне ендопротезування кульшового або колінного суглобів. Успішний скринінг-тест повинен мати високу чутливість, бути широко доступним і не затратним. Запальні маркери сироватки — це основа для скринінгу ППІ у разі болю за ТЕС

[3–9]. Отримання результатів ШОЕ і С-реактивного білка — це ефективний засіб скринінгу для ППІ через високу чутливість, широку доступність і невисоку вартість [10–18]. Використання ШОЕ і С-реактивного білка в комбінації поліпшує чутливість і прогнозування негативного результату [10, 13, 14, 17–20]. Важливо відзначити, що рівні ШОЕ і С-реактивного білка нижче встановлених порогів не остаточно виключають імовірність ППІ [10, 13, 20]. Це особливо стосується пацієнтів із повільно зростаючими бактеріями, такі як *C. acnes* [21]. Також відомо, що у пацієнтів із підвищеними серологічними маркерами не обов'язково повинно бути інфекція суглоба. Навіть у разі серологічного дослідження і/або високої клінічної підозрілості ППІ, за умови серологічних аналізів в нормі, рекомендується виконати суглобову аспірацію [3, 5, 7].

Існують деякі додаткові обмеження для скринінгу з використанням маркерів запалення. ШОЕ і С-реактивний білок, зазвичай, підвищуються в ранні післяопераційні періоди. Пацієнти з підвищеним рівнем іонів металу можуть також мати високий рівень ШОЕ і С-реактивного білка, створюючи неясну діагностичну картину [9]. З метою подолання цих недоліків було досліджено інші біомаркери сироватки для діагностики ППІ. Інтерлейкін-6 (IL-6) являє собою цитокін, що продукується активованими моноцитами, макрофагами і Т-клітинами, і, як було показано, є високочутливим і специфічним біомаркером для ППІ. Однак систематична помилка відбору та стислі невеликі дослідження обмежили його широке поширення [11, 22–24]. У недавньому дослідженні Shahi та ін. оцінювали Д-димер у сироватці (фібринолітичний засіб) як маркер ППІ. Він перевершував як ШОЕ, так і С-реактивний білок індивідуально та в поєднанні з чутливістю і специфічністю для діагностики ППІ [20]. Хоча це було перспективою, але стало першим дослідженням аналізу ролі Д-димеру в діагностиці ППІ. Зрозуміло, що існує необхідність у більш конкретних і точних серологічних скринінгових тестах для діагностики ППІ. Його майбутнє багатообіцяюче, оскільки оцінюється роль нових серологічних маркерів. Наразі не відомий більш точний маркер сироватки, тому ми рекомендуємо, щоб кожному пацієнту із підозрою на ППІ виконували скринінг із використанням серологічних тестів для запалення, а саме на С-реактивний білок і ШОЕ. Слід також розглянути можливість тестування Д-димеру як додатковий серологічний тест.

Автори: *Saravanan Sankaranarayanan Arumugam, Elie Ghanem,Gwo-Chin Lee, Segei Oshkukov, Viktor Voloshin, Kyle H. Cichos*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи може попередній септичний (аеробний, анаеробний, грибковий, туберкульозний) артрит спровокувати в пацієнтів підвищений ризик подальшої ППІ під час ендопротезування того самого суглоба? б) Якщо так, то через скільки після первинного септичного артриту можна виконувати планове ендопротезування того самого суглоба?

Рекомендація: Так. Первинний септичний артрит призводить до подальшої ППІ того самого суглоба після ендопротезування. За відсутності конкретних доказів ми рекомендуємо, щоб ендопротезування було відкладено принаймні до завершення лікування антибіотиками і рішення щодо клінічних симптом інфекції, але не раніше ніж через 3 міс. після провокуючого фактору.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 87 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 4 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Роль тотального ендопротезуання суглоба (ТЕС) у пацієнтів із первинним септичним артритом чітко не визначено. Число перемінних, що беруть участь у таких випадках, ускладнило статистичне порівняння всіх поточних, групових досліджень. До них належать: період виникнення септичного артриту (дитина чи дорослий), септичний суглоб з/без остеомієліту, тип інфікованого суглоба (колінний/кульшовий), виконана операція (одноступенева або двоступенева), період між септичним суглобом і ТЕС або період між стадіями двохетапного підходу, і початковим мікробом, який викликає септичний артрит (туберкульоз або бактерії). Ці змінні, серед іншого, важливі, бо вони мають істотний внесок у гетерогенність між пацієнтами, що лікувалися протягом тривалого періоду після попереднього септичного артриту.

У попередніх дослідженнях пацієнтів часто ділили за групами з різною кількістю цих перемінних і повідомляли про малопотужні та непереконливі результати. Ми провели систематичний огляд літератури [1–51], включаючи дослідження, які безпосередньо порівнювали кількість пацієнтів із тими, кому виконано первинний ТЕС у тій самій установі, тими самими хірургами, щоб оцінити, чи мають пацієнти з попереднім септичним артритом підвищений ризик ППІ [39]. Аналіз випадкового контролю у 36 пацієнтів (18 у кожній групі) не виявив суттєвої різниці в показниках інфікування між хворими, що перенесли ТЕС із приводу остеоартриту, і тими, у кого був попередній септичний артрит [39]. Матеріал було обмежено його недостатніми показниками, і, як стверджують автори, необхідні більш докладні дослідження, щоб мати точні дані порівняльних показників ППІ.

У наймасштабнішому опублікованому на сьогоднішній день дослідженні Kim та ін. розглянуто 170 пацієнтів (85 % інфікованих золотистим стафілококом), яким виконано одноетапне тотальне ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС) з пасивною інфекцією (33 постінфекція), усі, хто мав септичний артрит у дитячому віці [30]. У цій групі всі пацієнти, за винятком одного (два кульшових суглоба), мали тотальне ендопротезування кульшового суглоба не менше як через 10 років після септичного артриту і лише кульшові суглоби, що мали ускладнену ППІ після тотального ендопротезування кульшового суглоба, були тими двома суглобами, у яких був період спокою сім років. Автори рекомендували, щоб 10-річний період спокою був мінімальним, необхідним для проведення тотального ендопротезування кульшового суглоба після септичного артриту [30]. Навпаки, інша велика група дослідників Seo та ін. повідомила про 62 пацієнтів (42 % метицилінорезистентних видів золотистого стафілокока), що піддаються одноетапному тотальному ендопротезуванню колінного суглоба (ТЕКС) після середнього періоду спокою всього 4 роки, у всіх, хто мав септичний артрит із показниками ППІ 9,7 % [43]. Jerry та ін. дослідили 65 пацієнтів (20 з остеомієлітом і 45 з септичним артритом), що проходять одноетапну ТЕКС із середнім періодом спокою в обох групах 18 років [25]. Відомо про показники ППІ 15 % у групі остеомієліту і 4 % у групі септичного артриту [25]. Усі ці дослідження демонструють гетерогенність поточної літератури з цієї теми. У пацієнтів, які перенесли тотальне ендопротезування

кульшового суглоба з приводу туберкульозного артриту, рекомендовані періоди спокою до ТЕКшС варіюються від негайного до 10 років [29, 38, 46]. Проте, реактивація зафіксована навіть у випадках, оперованих після періоду спокою від 37 до 40 років [50]. Отже, до частини передопераційного оцінювання були враховані лише пацієнти, які пройшли повний курс протитуберкульозного лікування (ПТЛ) після тотального ендопротезування кульшового суглоба. Недавній систематичний огляд ТЕКшС у разі туберкульозу стегна Tiwari та ін. [51] довів, що ПТЛ слід призначати протягом не менше двох тижнів до операції і продовжувати протягом 6–18 міс. після, щоб звести до мінімуму швидкість реактивації. Дослідження також показало, що пацієнти з виділеннями з рани повинні бути виключені від проходження одноетапної ревізії замість цього мають пройти двоетапне ревізійне втручання [51].

Через обмеження літературних джерел, статистичного аналізу проведених досліджень, для вивчення рівня поширення інфекцій, автори включили 1 300 ТЕС (табл. 1). Щоб вирішити проблему гетерогенності, ми розділили групу на підгрупи, що включали одноетапні і двоетапні процедури, септичний артрит дорослих і дітей (<18 років) початок септичного артриту і ін. Ці дані демонструють показники ППІ 8,26 % тотального ендопротезування колінного суглоба і 5,20 % тотального ендопротезування кульшового суглоба, тоді як бактеріальний септичний суглоб, так і туберкульозний септичний суглоб досягли рівня ППІ близько 6,00 %. Потім ми розділили групу на тип лікування (одноетапні або двоетапні процедури), пізніше провели аналіз шляхом подальшого поділу кожної з цих двох груп (табл. 2). Таким чином, зважування й об'єднання показників дозволило провести більш однорідні аналізи, але подальший поділ у кожній з цих груп були можливі через обмеження розміру вибірки. Як уже згадувалося, порівняльна статистика не можлива щодо цих показників інфікування через обмеження в окремих схемах дослідження. Нарешті, пацієнти з первинним септичним артритом, які проходять ТЕС того самого суглоба, мають підвищену швидкість інфікування порівняно з пацієнтами, що перенесли первинне ТЕС без первинного септичного артриту. Наступна рекомендація заснована на наявних обмежених даних: лікування септичного артриту за допомогою ендопротезування з використанням наступного протоколу (двоетапне ТЕС у разі активного/прогресуючого артриту й одноетапного ТЕС у разі пасивного артриту) може привести до успішних функціональних результатів. Це єдине дослідження на сьогоднішній день, яке безпосередньо порівнює одно- і двоетапне ТЕС із показниками інфекційного контролю до 87 % за умов активного/прогресуючого септичного артриту та до 95 % у разі пасивного [11]. У літературі, як і раніше відсутні належні класифікації, рандомізовані клінічні або проспективні порівняльні дослідження контролю за ситуацією.

Таблиця 1. Відсоток ППІ для ТЕС після первинного септичного артриту того самого суглоба

Об'єднаний тип групи (n)	Відсоток ППІ (того самого суглоба)	95 % ДІ
Усі дослідження, об'єднані (n = 1 300)	5,96 %	4,24–7,94
Одноетапне ТЕС, об'єднане (n = 1 020)	5,14 %	3,31–7,36
Двоетапне ТЕС, об'єднане (n = 280)	8,70 %	5,77–12,49
Бактеріальний септичний суглоб, об'єднаний (n = 977)	5,84 %	3,97–8,05

ТБ/мікоплазматичний септичний суглоб, об'єднаний (n = 323)	6,09 %	2,94–10,28
Септичний суглоб набутий, об'єднаний (n = 717)	8,35 %	6,48–10,55
Септичний суглоб з дитинства, об'єднаний (n = 583)	2,18 %	1,16–3,70
Кульшовий септичний суглоб до тотального ендопротезування кульшового суглоба, об'єднаний (n = 1 037)	5,20 %	3,50–7,21
Колінний септичний суглоб до тотального ендопротезування колінного суглоба, об'єднаний (n = 263)	8,26 %	5,30–12,15
Тотальне первинне ТЕС (з літератури) [1–6]	0,4%–1,5 %	NA

Таблиця 2. Показники інфікування за стадіями, розділені по групам для зменшення гетерогенності

	Повний септичний артрит до ТЕС (n = 1300)							
	Одноетапна процедура				Двоетапна процедура			
Період СА	Набутий (n = 437)	95 % ДІ	в дитинстві (n = 583)	95 % ДІ	Набутий (n = 280)	9.5% ДІ	У дитинстві (n = 0)	95 % ДІ
Відсоток ППІ	8,12 %	5,78–11,01	2,18 %	1,16–3,70	8,70 %	5,77–12,49	НД	НД
Тип інфекції	ТБ (міко) (n = 314)	95 % ДІ	бактеріальний (n = 706)	95 % ДІ	ТБ (міко) (n = 9)	95 % ДІ	бактеріальний (n = 271)	95 % ДІ
Відсоток ППІ	6,32 %	2,97–10,82	4,54 %	2,51–7,13	0,00 %	НД	8,98 %	5,95–12,8
Процедура	ТЕ кульшового суглоба (n = 807)	95 % ДІ	ТЕ колінного суглоба (n = 213)	95 % ДІ	ТЕ кульшового суглоба (n = 230)	95 % ДІ	ТЕ колінного суглоба (n = 50)	95 % ДІ
Відсоток ППІ	4,08 %	2,36–6,23	8,62 %	5,27–13,12	9,14 %	5,83–13,49	6,91 %	1,86–16,98

Автори: *Jean-Yves Jenny, Yale Fillingham*

ЗАПИТАННЯ 3: Які показники/метрика змусили б хірурга виконати пацієнту з первинним септичним артритом, якому планується первинне ендопротезування, резекцію головки стегнової кістки зі застосуванням спейсера з антибіотиком, відкладаючи ендопротезування на більш пізній термін?

Рекомендація: Пацієнтам з активним септичним артритом або хронічним остеомієлітом кульшового або колінного суглоба найкраще призначати двоступеневе ендопротезування. Докази припускають обмежений ризик рецидиву інфекцій після одноетапного ендопротезування за наявності пасивного септичного артриту.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 85 %, не погодилися — 11 %, утрималися — 4 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Хоча дегенеративні захворювання суглобів можуть бути загальними наслідками септичного артриту кульшового або колінного суглоба, діагностування септичного артриту відносно невелике. Тому перед хірургами ортопедами не завжди постає важке рішення щодо лікування дегенеративного захворювання суглобів у пацієнтів із первинним септичним артритом. Через низьку захворюваність ми стикаємося з браком літератури для керівництва нашими рішеннями щодо лікування. У звіті про підсумки розрізнено активний і пасивний септичний артрит/остеомієліт кульшового або колінного суглобів. Пацієнти з пасивним септичним артритом/остеомієлітом часто мали віддалену історію інфекцій, і дослідження сироватки, синовіальної аспірації та візуалізації не виявило ознак активних інфекцій. З огляду на диференціацію, присутню в літературі, ми маємо дві різні групи пацієнтів з ураженням кульшових та колінних суглобів. Стосовно досліджень тотального ендопротезування кульшового суглоба було оприлюднено сім публікацій з 98 кульшовими суглобами і 9 з 398 кульшовими суглобами, як звітність про активні або пасивні септичні артрити/остеомієліти кульшових суглобів, відповідно (табл. 1). Усі дослідження в разі активних інфекцій кульшового суглоба розглядалися лише під час виконання двоетапного ендопротезування, яке зафіксувало 10,2 % рецидиву інфекції. На відміну від активних інфекцій кульшового суглоба, усі пасивні лікували за допомогою одноетапного ендопротезування з 1,5 % рецидивом інфекції.

Ще менше публікацій було оприлюднено щодо тотального ендопротезування колінного суглоба. Сім досліджень 46 випадків пацієнтів із колінними суглобами і 5 із 89 випадками, які повідомляли про активний і пасивний септичний артрит/остеомієліт коліна відповідно (табл. 2). Всі активні інфекції колінного суглоба, окрім трьох, лікувалися двоетапним ендопротезуванням, яке демонструє рецидив інфекції на рівні 4,7 %, а у трьох випадках, що лікували за допомогою одноетпного ендопротезування, не було рецидивів. Як і в разі пасивних інфекцій кульшового суглоба, усі пасивні інфекції лікувалися одноетапним ендопротезуванням і мали рецидив інфекції на 4,5 %. У літературі пропонується виконати рутинне двоетапне ендопротезування для активних інфекцій і одноетапне в разі пасивної. Хоча показники інфекцій відносно низькі, використовуючи ці параметри, є, навпаки, обмежені дані щодо частоти відмов після одноетапного ендопротезування з активною інфекцією і про двоетапне ендопротезування для пасивних інфекцій. У результаті, можливо, ці рекомендації можуть змінитися з додатковими дослідженнями.

Автори: *Arash Aalirezaie, Nirav K. Patel, Zoran Bozinovski, Hamed Vahedi, Perica Lazarovski*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи може первинна артроскопія кульшового суглоба збільшити ризики ІОХВ/ППІ у пацієнтів, яким виконано в подальшому планове тотальне ендопротезування кульшового суглоба?

Рекомендація: Немає жодних доказів того, що первинна артроскопія кульшового суглоба збільшує ризик подальших ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 81 %, не погодилися — 11 %, утрималися — 8 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Використання артроскопії кульшового суглоба для лікування різних внутрішньосуглобових або позасуглобових проблем набуло популярності протягом останнього десятиліття [1, 2]. Відомо, що артроскопія кульшового суглоба є безпечним і ефективним методом лікування синдрому імпінджмент синдрому [3, 4]. Передбачається, що артроскопічне лікування кульшового суглоба або патології хрящової губи затримає процес дегенерації суглоба. Проте значне число пацієнтів із консервативним і артроскопічним лікуванням імпінджмент синдрому у кінцевому підсумку піддаються тотальному ендопротезуванню кульшового суглоба (ТНА) [5, 6]. Друга операція на раніше оперованому суглобі може бути ускладнена утворенням шраму і змінами в нейроваскулярній анатомії. Крім того, потенційне зараження кульшового суглоба під час його артроскопії ймовірно може забезпечити пацієнту розвиток ІОХВ/ППІ після ТЕКшС. У декількох роботах було оцінено функціональні та клінічні результати ТЕКшС після артроскопії протилежного кульшового суглоба [7–12]. Усі дослідження щодо цього ЗАПИТАННЯ були випадками, які, в основному, концентрувались на функціональних і клінічних результатах. У доступних джерелах не було достатньої кількості пацієнтів для визначення ризику ІОХВ/ППІ після первинної артроскопії. Zingg та ін. [7] порівнювали три групи пацієнтів. Одна група, що складається з 18 пацієнтів, яким виконували ТЕКшС після первинної артроскопії протилежного кульшового суглоба, порівняна з двома контрольними групами з мінімальним терміном спостереження протягом одного року. Одна контрольна група отримала ідентичний підхід і імплантати; а інша — парна, що відповідає віку, індексу маси тіла (ІМТ) і категорії Charnley. У групі пацієнтів лише один хворий мав поверхневу інфекцію рани через гранульоми шовного матеріалу, яка була усунена за допомогою антибактеріальної терапії. Відомо, що попередня артроскопія кульшового суглоба не буде негативно впливати на ефективність або короткостроковий клінічний результат ТЕКшС.

Nam та ін. [12] порівняли групу 1 з 43 пацієнтами, яким було виконано ендопротезування кульшового суглоба після його первинної артроскопії та групу 2 з 86 контрольними пацієнтами. Різні клінічні та функціональні результати оцінювалися в різні моменти часу протягом шести тижнів, 3 міс., 6 міс., одного ріку. Жодних межових відмінностей не було виявлено в функціональних показниках, діапазоні руху або ускладненнях, включаючи інфекцію під час остаточного постійного контролю. Haughom та ін. [10] обстежили пацієнтів із 42 кульшовими суглобами, яким було виконано ТЕКшС після первинної артроскопії кульшового суглоба за середнього спостереження 3,3 роки та порівняли їх із віком, статтю та ІМТ (1:2) з контрольною групою пацієнтів після первинного ТЕКшС. Жодної суттєвої різниці не спостерігалося в післяопераційних показниках Herr Harris (HHS), частоти ускладнень або кількості оглядів. Один пацієнт із кожної групи мав ППІ і підлягав подальшому огляду. Charles та ін. [9] порівняли 39 хворих, яким виконувалось ТЕКшС після артроскопії цього кульшового суглоба з групою пацієнтів 1:1, порівняною за віком, статтю та індексом маси тіла, які пройшли ТЕКшС без первинної артроскопії цього самого кульшового суглоба. Групи не мали статистично значущих відмінностей у ставленні післяопераційних поверхневих або

глибоких перипротезних інфекцій за мінімального однорічного спостереження (у середньому 52 міс.). У недавньому дослідженні Perets та ін. [11] порівняли 35 пацієнтів після виконання ТЕКшС з раніше проведеною первинною артроскопією цього кульшового суглоба з контрольною групою 1:1. Критерії відповідності — це вік, стать, індекс маси тіла, хірургічний підхід і ефективність допомоги. Вони оцінили показники шкали Харіса (HHS), комбіновані показники-12, візуально аналогову шкалу (ВАШ), задовільність пацієнта, післяопераційні ускладнення і повторні операції після мінімального дворічного спостереження. У 1 групі у 2 випадках (5,7 % пацієнтів) були відзначені незначні інфекції, які лікували неоперативним шляхом порівняно з нульовими інфекціями/ускладненнями в контрольній групі.

Хоча у попередньої групи результати артроскопії були вищі, показники обох ускладнень (n = 5, 14,3 %) і повторні операції (n = 4, 11,4 %), лише різниця в загальних ускладненнях наблизилася до межевого значення (p = 0,054). Ускладнення складалися з інфекції сечовивідних шляхів, оніміння навколо розрізу, незначної інфекції й алергічної реакції на шви. Аналізуючи наявні дані, ми не можемо зробити висновок, що попередня артроскопія кульшового суглоба підвищує ризик зараження пацієнтів, яким в подальшому виконується ТЕКшС цього самого суглоба. Існує необхідність у дослідженнях із великими розмірами вибірки для подальшого вивчення цього важливого питання.

Автори: *Arash Aalirezaie, Nirav K. Patel, Zoran Bozinovski, Hamed Vahedi, Perica Lazarovski*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи може первинна артроскопія колінного суглоба збільшити ризики ІОХВ/ППІ у пацієнтів, яким у подальшому буде виконуватися планове тотальне ендопротезування колінного суглоба?

Рекомендація: Немає жодних доказів того, що первинна артроскопія колінного суглоба збільшує ризик подальших ІОХВ/ППІ у пацієнтів, яким виконується тотальне ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС).

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 81 %, не погодилися — 12 %, утрималися — 7 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Артроскопія колінного суглоба в разі дегенеративних змін суглоба не виправдана, але її часто виконували протягом багатьох років. Суперечні свідчення включали молодих людей з дегенеративними захворюваннями суглобів для відстрочки ТЕКС [1, 2] і літніх пацієнтів для полегшення болю [3, 4]. Артроскопія колінного суглоба може бути належним чином використана для видалення вільного тіла, менісектомії, хондропластики, відновлення зв'язок і як діагностичний інструмент перед унікондилярним ендопротезуванням колінного суглоба [5]. Частота операцій ТЕКС після артроскопії колінного суглоба протягом одного року становить 10–12 % [6–8], а ті, які будуть виконуватись після артроскопії з пластикою зв'язок суглоба, мають більш високий ризик розвитку раннього остеоартриту, що вимагає здійснення ТЕКС [9]. Дослідження показали підвищений ризик оглядів і ППІ після ТЕКС у пацієнтів із попередніми відкритими операціями на колінному

суглобі [10–12], але докази впливу на ускладнення після артроскопії суперечливі. Piedade та ін. оцінювали результати й ускладнення ТЕКС у двох ретроспективних групових дослідженнях [11, 13]. Першою була група 1 119 пацієнтів після первинного ТЕКС без попередньої операції порівняно з 60 особами, яким виконувалось первинне ТЕКС з попереднім артроскопічним дебрідментом в анамнезі та мінімальним подальшим спостереженням протягом двох років. У 2 пацієнтів у групі артроскопії (3 %) і у 14 в групі первинного ТЕКС (1,25 %) спостерігалася в наступному ППІ. Хоча ці результати не були статистично суттєвими, загальна частота ускладнень, повторної операції і ревізії ТЕКС була вище у попередній групі. Крім того, автори не виявили зв'язку між інтервалами артроскопії- ТЕКС (у середньому чотири роки) і ускладненнями або невдачами [11]. В іншому дослідженні не вказувалася кількість інфекцій [13]. Розглядаючи загальні показники Issa та ін. не було виявлено негативних результатів (функція суглоба, виживання ендопротеза й ревізія) у разі виконання ТЕКС після первинної артроскопії колінного суглоба в анамнезі [14].

Часовий інтервал між артроскопією і ТЕКС також важливий, як показав Werner та ін. [8], що оцінили зв'язок часу між проведенням артроскопії коліна та виконанням ТЕКС з післяопераційними ускладненнями (інфекція, малорухливість і венозна тромбоемболія) з національної бази даних. Три групи порівняли одна з одною і з віковою групою, потім їх розподілили наступним чином: ТЕКС виконано протягом 6 міс. (n = 681), від 6 до 12 міс. (n = 1,301) і від 1 до 2 років після проведення артроскопії коліна (n = 1,069). Вони повідомили, що ТЕКС, зроблене протягом 6 міс., було пов'язане зі збільшенням частоти післяопераційної інфекції, малорухливості та венозної тромбоемболії. Viste та ін. [6], проводили довгострокове оцінювання стану колінного суглоба, виживаності ендопротеза й ускладнення у 160 пацієнтів після виконання ТЕКС з попередньою артроскопією колінного суглоба (виключаючи відновлення зв'язок) із хворими контрольної групи 1:2, що складається з 320 первинних ТЕКС без попередньої операції. Середнє спостереження тривало дев'ять років, а середній інтервал між артроскопією і ТЕКС становив 5. Хоча ППІ була виявлена в двох контролях і трьох випадках артроскопії, це не було статистично суттєвим (p = 0,2). Крім того, між двома групами не виявлено суттєвих відмінностей щодо ускладнень, діапазонів руху і змін. Двадцять п'ять пацієнтів (15,6 %) мали артроскопію колінного суглоба протягом одного року після проведення ТЕКС, під час яких не зафіксовано підвищеного ризику зараження, інших ускладнень, повторних операцій чи ревізій.

У дослідженні бази даних національних реєстрів 64 566 первинних ТЕКС виявлено, що попереднє відновлення зв'язок (відношення шансів (ВШ) = 1,85) є незалежним чинником ризику розвинення ППІ протягом 12 міс. у разі багатофакторного аналізу без будь-яких подробиць про те, чи було воно відкритим, чи артроскопічним. Цікаво відзначити, що в цьому ж дослідженні менісектомія була незалежним фактором (ВШ = 0,66) [15]. Ми робимо висновок, що попередня артроскопія колінного суглоба, мабуть, не збільшує частоту розвитку в наступному ІОХВ/ППІ після ТЕКС. Проте більшість досліджень щодо цього ЗАПИТАННЯ є ретроспективними з невеликими групами, що ускладнює точну оцінку ризику подальшої інфекції. Лише одне джерело показало збільшення частоти інфікування протягом 6 міс., і це не повторилося в літературі. Необхідні подальші дослідження, і хірурги повинні розглянути можливість відстрочки операції ТЕКС протягом

щонайменше 6 міс. після артроскопії, щоб звести до мінімуму будь-який ризик, який може виникнути, особливо у пацієнтів з високим коефіцієнтом ризику.

Authors: *Francisco Reyes, Jorge Manrique, Mojieb Manzary, Wei Huang*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи мають пацієнти, яким виконується амбулаторне тотальне ендопротезуванню суглобів, більш високу частоту виникнення ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Ні. Пацієнти, яким виконується амбулаторне тотальне ендопротезування суглобів, не мають більш високої частоти виникнення ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 83 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 9 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

ППІ є серйозним захворюванням. Провідною причиною 30-денної повторної госпіталізації після тотального ендопротезування колінного суглоба (ТКА) є глибока або поверхнева ІОХВ, на яку припадає 12,1 % незапланованих повторних госпіталізацій [1]. ППІ становить 23,5 % незапланованих повторних госпіталізацій у пацієнтів після тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС), відразу після вивиху кульшового суглоба. Lovett-Carter та ін. повідомили, що тривалість перебування в лікарні пов'язана з чинником ризику для ІОХВ або ППІ, серед інших, таких як супутні захворювання, стать і тривалість процедури [2]. Амбулаторне ТЕКшС не згадується в літературі. У дослідженні, в якому оцінювалося 58 000 пацієнтів з нормальним станом, після первинного ТЕКшС, коефіцієнт глибокої ІОХВ дорівнював 0,2 % [3]. Відповідно, у більш пізньому джерелі Lovett-Carter та ін., які розглядали 742 амбулаторних ТЕКС та 816 звичайних ТЕКС і спостерігали 0 і 3 випадки виникнення ППІ (0,36 %) [2].

У праці Nelson та ін. розглянуто та зібрано відомості з бази даних щодо поліпшення хірургічних засобів Американського коледжу хірургів (ACS NSQIP) від 2005 до 2014 р., які пройшли ТЕКшС як амбулаторно (час перебування в стаціонарі 0 днів), так і стаціонарно (час перебування в стаціонарі 1–5 днів). Було ідентифіковано 63 844 хворих, яким виконано ТЕКшС, з них 420 випадків (0,66 %) були амбулаторними. Автори прийшли до висновку, що у пацієнтів, яким виконувалось амбулаторне ТЕКшС, мають підвищений ризик розвитку побічних ефектів або інфекцій у 30-денний термін порівняно зі стаціонарними операціями. Глибокі випадки ІОХВ у пацієнтів із періодом перебування (ПП) від 1 до 5 днів становили 0,23 %, а у амбулаторних — нуль (p = 0,319). Швидкість поверхневої ІОХВ становила 0,64 проти 0,48 % (p = 0,821), відповідно [4]. Springer та ін. порівнювали 30-денний відсоток повторних госпіталізацій для хворих, яким виконувалось амбулаторне або стаціонарне ТЕС. Вони з'ясували, чи вплинув ПП на показники повторної госпіталізації (ПГ) в стаціонарі й епізоди незапланованої допомоги. Група авторів виявила, що з 137 пацієнтів був зареєстрований лише один випадок повторної госпіталізації через інфекцію в амбулаторній групі (0,7 %), і жодного зі 106 пацієнтів у стаціонарній групі, які не мали незапланованих епізодів допомоги [5]. Вони прийшли до висновку, що статистичні відмінності не спостерігалися

в 30-денний термін показників ПГ або епізодів незапланованої допомоги. Kolisek та ін. порівнювали результати двох відібраних порівнянних груп із 64 пацієнтів, яким виконувалось ТЕС протягом того ж періоду, і виявили два випадки виникнення ППІ в стаціонарній групі проти нуля в амбулаторній [6]. Courtney та ін. зафіксували, що ускладнення, пов'язані з амбулаторним і стаціонарним ТЕС, які спостерігаються в базі даних ACS NSQIP, невеликі, особливо за умови виникнення випадків поверхневої та глибокої ІОХВ [7].

Порівнюючи витрати, ускладнення та смертність між амбулаторними пацієнтами, яким виконувалось ТЕКС і тими, у кого було стаціонарне перебування від 3 до 4 ночей, Lovald та ін. довели, що рівень виникнення ППІ не відрізняється від 1,9 і 2,0 % відповідно [8]. Крім того, Goyal та ін. було проведено багатоцентрове рандомізоване контрольне дослідження, що порівнює пацієнтів, котрим виконувалось ТЕКшС, як стаціонарним (108), так і амбулаторним (112). Після чотирьох тижнів спостереження, вони не зафіксували відмінностей у показниках виникнення ППІ, 0,92 % і 0,89 % відповідно [9]. Klein та ін. повідомили про 5 випадків інфекцій (0,9 %) у 549 пацієнтів, яким виконано ТЕКшС в амбулаторних умовах з подальшим спостереженням протягом 90 днів [10]. Berger та ін. таким самим спостереженням дослідив 25 випадків уніондилярних ендопротезувань колінного суглоба і 86 тотального ТЕКС, яким виконано амбулаторні операції та виявив лише однин випадок інфекції, котрий потребував іригації і дебрідменту [11]. Bovonratwet та ін. порівняли 956 стаціонарних випадків ТЕКС 642 амбулаторними пацієнтами протягом 30 днів і зафіксували, що рівень виникнення ППІ становить 0,85 і 0,78 % відповідно [12]. Лише одне ретроспективне дослідження бази даних Arshi та ін. показало різні результати, ніж у згаданих вище працях. Вони порівняли 4 391 амбулаторних випадки ТЕКС проти 128 951 стаціонарних і виявили значну різницю в показниках виникнення ППІ — 1,21 і 0,91 % відповідно [1]. Тому прийшли до висновку, що дані з приватної страхової бази даних показують більш високий ризик виникнення передопераційних хірургічних і медичних ускладнень, у тому числі нестабільність компонентів, ППІ, контрактур колінного суглоба і тромбоз глибоких вен кінцівки. Проте слід зазначити, що це дослідження дійсно мало упереджене ставлення до відбору своїх пацієнтів і було вилучено з бази даних, яка потенційно може призвести до систематичної помилки оцінки.

Basques та ін. проаналізував базу даних ACS NSQIP для порівняння між випискою одного й того самого дня стаціонарних госпіталізацій амбулаторних випадків ендопротезування кульшового і колінного суглобів з точки зору післяопераційних ускладнень і ревізією у 30-денний термін [13]. Воно складалося з 1 236 випадків одноденної хірургії, які були взяті з їх установ, і відповідали однаковій кількості випадків із бази даних. Встановлено, що одноденні випадки мали більш високий коефіцієнт ревізій, їх повертали назад в операційну. Зокрема, інфекція була найпоширенішою причиною для ревізії та повернення в операційну. З іншого боку, у стаціонарній групі зафіксовано вищу частоту тромбоемболічних випадків. Це було особливо помітно в пацієнтів у групі ТЕКС, яким виконували ревізії проводилася того ж дня. Фактори ризику для 30-денних ревізій після одноденних процедур включають ІМТ >35 кг/м^2, діабет і вік >85 років. Нарешті, згідно з наведеними даними, виконання ТЕС в амбулаторних умовах, схоже, не наражає пацієнтів на більш високий відсоток ІОХВ/ППІ.

1.3. Антимікробні препарати (системні)

Автори: *Francisco Reyes, Arthur Malkani, Francisco Casas, Daniel Cuellar*

ЗАПИТАННЯ 1: Який антибіотик є найбільш доцільним для періопераційної профілактики (діюча речовина, спосіб введення, кількість прийому та доза) у пацієнтів при первинному ендопротезуванні суглобів для зниження частоти розвитку інфекційних ускладнень — інфекції в місці хірургічного доступу/періпротезна інфекція суглоба?

Рекомендація: Найбільш підходящим періопераційним профілактичним антибіотиком є цефалоспорин першого або другого покоління (тобто цефазолін або цефуроксим), що вводиться внутрішньовенно протягом 30–60 хв до розсічення в вигляді одноразової і скорегованої дози.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Оптимальний профілактичний антибіотик повинен бути антисептиком проти найбільш поширених організмів, відповідальних за виникнення ІОХВ/ППІ. Антисептик має бути присутнім у тканинах під час початкового розрізу з адекватними концентраціями сироватки вище мінімальної інгібуючої, а його концентрація повинна підтримуватися під час операції [1, 2]. Цефалоспорин першого або другого покоління (тобто цефазолін або цефуроксим) можна використовувати для рутинної передопераційної профілактики. Американська академія ортопедичних хірургів (AAOS) наразі рекомендує застосовувати один із цих двох препаратів для пацієнтів, які проходять будь-яку ортопедичну процедуру, включаючи ТЕС [3]. Профілактику потрібно націлити на найпоширеніші інфекції (наприклад золотистий стафілокок, епідермальний стафілокок, кишкова паличка і протей), уникаючи при цьому непотрібних антибіотиків широкого спектру дії [4]. Глікопептиди, такі як тейкопланін і ванкоміцин, також були введені як доречна альтернатива, хоча вони мають більш вузький спектр дії з мінімальною активністю проти грамнегативних бактерій [5–7]. Ванкоміцин вибірково використовується у пацієнтів, які мешкають у будинку престарілих, а також медичних працівників, які є носіями MRSA або мають високий ризик колонізації MRSA. У пацієнтів із анамнезом або підозрою на алергію на цефалоспорини, клиндаміцин можна застосовувати і вводити протягом години після хірургічного розрізу. Ін'єкцію ванкоміцину слід робити за дві години до розрізу, бо в нього тривалий період інфузії [8, 9]. Хоча альтернативні засоби, такі як ванкоміцин, запропоновані в випадках алергій на цефалоспорини, вони були пов'язані з більш високими показниками ППІ, за умови його використання окремо [10–12]. У дослідженні, проведеному Courtney та ін., автори повідомили, що додавання ванкоміцину до профілактичного антибіотика не знижує швидкості виникнення ППІ порівняно з цефазоліном окремо і може збільшити ризик побічних ефектів [12]. Без чітких

доказів слід ретельно розглянути переваги застосування подвійного антибіотика в профілактиці інфекції.

Bosco та ін. [13] виявили збільшення поширеності та вірулентності грамнегативних патогенів, оскільки вони є збудниками близько 30 % інфекцій у разі тотального ендопротезування кульшового суглоба. Автори використали розширену грам-негативну антибактеріальну профілактику (РГНАП) для пацієнтів із ТЕКшС. Порівняли дві групи з точки зору коефіцієнта ППІ; одна з них не отримувала гентаміцин із високою дозою, на відміну від іншої. Повідомляється, що показники склали 1,19 проти 0,55 % після впровадження РГНАП (p = 0,05). В іншому дослідженні Tan та ін. [14] спеціально розглянули вплив супутніх захворювань і використання періопераційних антибіотиків у 1 022 пацієнтів із ППІ для визначення впливу супутніх захворювань на організм. Вони виявили, що ці захворювання не доцільно порівнювати з підвищеною частотою грампозитивних або грамнегативних інфекцій. Їхні результати підтверджують поточні рекомендації універсального протоколу профілактики антибіотиків, а не схему антибіотиків, індивідуалізовану на супутні захворювання пацієнта.

Malhas та ін. [15] досліджували мікробіологічні результати змін в області кульшового і колінного суглобів з 2001 по 2010 рік. Показники резистентності до антибіотиків розглянули на золотистому стафілококі (ЗС) і коагулазо-негативному стафілококі (КНС), культивованому з регіональних спеціалізованих джерел. Усього було включено 72 ревізії у 67 пацієнтів. Найпоширенішими організмами були ЗС (36 %) і КНС (35 %). Стійкість до метициліну становила 72 для КНС проти 20 % для ЗС, а стійкість до гентаміцину — 40 % для КНС проти 4 % для ЗС. Серед усіх регіональних (фонових) посівів стійкість до метициліну знизилася з 32 до 16 % з 2006 по 2010 рік без зміни резистентності до гентаміцину до 3 %. За той самий період резистентність КНС метициліну і гентаміцину збільшилася з 63 до 70 % і від 32 до 47 % відповідно. Для профілактики до 2008 року використовували цефуроксим, а пізніше був гентаміцин і флуклоксацилін.

Інші препарати

Флуклоксацилін і гентаміцин: Torkington та ін. [16] досліджували внутрішньовенну антибіотикопрофілактику за допомогою флуклоксациліну, який проникає в кістку за дози (2 г) і гентаміцину за дози (3 мг/кг) для ТЕС кульшового суглоба (18 осіб) і колінного (21 людина), а також їхню ефективність проти ЗС та епідермального стафілококу. Цей аналіз довів, що внутрішньовенна антибіотикопрофілактична комбінація флюксакциліну і гентаміцину досягла адекватних концентрацій в кістці супроти спільних збудників під час тотального ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС) і тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС), що й вплинуло на розповсюдження його використання.

Тейкопланін: чотири рандомізовані контрольовані дослідження надали переконливі докази використання разової дози 400 мг тейкопланіну під час індукції в окремих випадках [17, 18]. Хоча немає жодних доказів, що більш високі дози або тривалі курси лікування призводять до меншої кількості ППІ, аналіз довів, що ця доза може бути недостатньою для пацієнтів вагою більше 70 кг [19].

Сулбактам-ампіцилін: Yuasa та ін. [20] порівнювали частоту виникнення ППІ з двома дозами сульбактам-ампіциліну після ТЕКшС: 1,5 і 3 г. Вони виявили глобальне зниження ППІ в групі з дозою 3 г з 2,91 до 1,08 % (p = 0,268) і в разі глибокої інфекції від 1,2 до 0,0 % (p = 0,231).

Клоксацилін проти кліндаміцину: Robertson та ін. порівнювали ризики ППІ між використанням цих препаратів як періопераційних антибіотиків у 80 018 ТЕКС. Ризик ускладнень, що призводять до ревізії через ППІ, був вище з кліндаміцином порівняно з клоксациліном (відношення ризику (ВР) = 1,5), довірчий інтервал 95 % (ДІ): від 1,2 до 2,0, p = 0,001). Кліндаміцин пригнічує синтез бактеріальних білків шляхом зв'язування з бактеріальними субодиницями 50 S з бактеріями і може бути бактеріостатично або бактерицидно заснований на концентрації в організмі лікарського засобу. Клоксацилін знаходиться в категорії β-лактамних антибіотиків і працює шляхом поєднання з конкретними пеніцилінзв'язуючими білками, розташованими всередині стінки бактеріальних клітин, які пригнічують її синтез. Головною причиною використання кліндаміцину як антибіотика з періопераційною профілактикою є алергія на пеніцилін. Незважаючи на те, що від 5 до 10 % госпіталізованих пацієнтів повідомляють про алергію на пеніцилін, більшість із них мають негативні результати під час тестування на гіперчутливість типу I [21].

Дозування

Існуючі на сьогодні поради та дослідження рекомендують надавати універсальну антибіотичну профілактику всім пацієнтам ТЕС незалежно від їх медичних умов або імунного статусу [2, 3, 14]. Ми не ідентифікували дослідження, які показали послідовні звіти про профілактичне дозування. Рекомендації щодо клінічної практики, засновані на наявних даних і думках експертів, пропонують збільшити єдину доопераційну профілактичну дозу антимікробного препарату для окремих профілактичних протимікробних засобів у пацієнтів із надмірною вагою й ожирінням. Для цефазоліну, рекомендують застосовувати 2,0 г для хворих вагою >60–80 кг і 3,0 г, якщо >120 кг. Для аміноглікозидів дозування розраховується з використанням ідеальної ваги тіла пацієнта плюс 40 % різниці між фактичною й ідеальною. Ванкоміцин слід вводити в дозі 15 мг/кг. Метою дозування є досягнення безпечної та ефективної концентрації в тканинах лікарського засобу, яка перевищує концентрацію, необхідну для інгібіювання росту саме колонізуючої флори під час хірургічного розрізу [2, 7]. Angthong та ін. [22] виявили, що ВВ цефазолін у дозі 2 г приводить до збільшення внутрішньокісткових концентрацій в цілому, ніж доза в 1 г. Проте більш високі внутрішньокісткові концентрації не порівнювали з вищим інгібуючим ефектом. Інше дослідження показало, що структура біоплівки може розвиватися протягом 1–2 днів [12]; тому гіпотетично більш висока доза (2 г) цефазоліну може бути кращою, ніж менша доза 1 г [22].

Повторне призначення: дані свідчать про те, що немає переваг повторного введення антибіотиків під час операції. Рекомендації з клінічної практики, засновані на огляді доказів і експертних висновків, радять повторне призначення профілактичного антимікробного препарату у випадках тривалих операцій (коли термін перевищує період напіврозпаду профілактичного протимікробного препарату або триває від 3 до 4 год) і у пацієнтів із великою втратою крові (>1500 мл) або значних опіків. Повторне дозування також має виконуватися з інтервалом в 1–2 рази з періодом напіврозпаду профілактичного антимікробного препарату, починаючи з початку передопераційної дози [2].

Спосіб введення

Найкращим способом введення антибіотиків під час ТЕС вважається внутрішньовенний, щоб досягти рівня вище МІК. Терапевтичні концентрації слід

підтримувати протягом усієї хірургічної процедури. Сучасні публікації запропонували альтернативні шляхи, такі як внутрішньокісткове введення, хоча необхідні подальші дослідження [1]. Іригаційні розчини з антибіотиками також використовуються практично без жодних доказів. У дослідженні з низьким ступенем достовірності Whiteside наведено інформацію щодо 2 293 ендопротезувань із використанням іригаційного розчину нормального сольової рідини з ванкоміцином 1000 мг/л і поліміксином 250 000 од/л за умов 2 л/год. Жоден пацієнт не потребував ревізії через первинну інфекцію або подальшого лікування антибіотиками [23]. Проте в метааналізі, що повідомляє про використання місцевого антибіотика в колоректальній хірургії, із поєднанням зі системними антибіотиками не було виявлено жодної користі [1]. Наразі застосування місцевих антибіотиків у поєднанні зі системними для профілактики ТЕС залишається недоведеним.

Автори: *Craig A. Aboltins, Timothy L. Tan, Robert Townsend, David Turner*

ЗАПИТАННЯ 2: Яке необхідне дозування профілактичних антибіотиків з урахуванням маси тіла?

Рекомендація: Рекомендовані дози антимікробних препаратів для профілактики при ендопротезуванні кульшового та колінного суглобів у дорослих наведені в таблиці.

Антимікробний препарат	Рекомендована доза	Повторний інтервал
Цефазолін	2 г (3 г, якщо вага пацієнта >120 кг*)	4 год
Ванкоміцин	15–20 мг/кг	Не застосовується
Кліндаміцин	600–900 мг	6 год

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Ми провели систематичний огляд, вивчили літературу і визначили відповідні дозування антибіотиків з урахуванням ваги для профілактики інфекцій після ендопротезування кульшового і колінного суглобів. Характер запитання і відсутність якісних доказів не дозволили провести формальний систематичний огляд. Ми шукали більш докладні публікації або систематичні огляди, в яких порівнюються різні дози антибіотиків або застосування різних антибіотиків, або більш стислі дослідження фармакокінетики/тканинної проникності, де реєструються дози антибіотиків. Ми включили дослідження, які вивчають системні (нелокальні) протимікробні препарати і які наводять приклади антибактеріальних препаратів для первинного або ревізійного ендопротезування кульшового або колінного суглоба, виключаючи всі інші (наприклад стоматологічні процедури) з ендопротезом суглоба *in situ*. Передопераційну антимікробну профілактику для пацієнтів, що проходять ортопедичну операцію, застосовують і вважають одним із найважливіших кроків для профілактики хірургічних інфекцій/інфекцій суглоба (ІОХВ/ППІ). Вважається, що цефалоспорини є найефективнішими профілактичними засобами для пацієнтів, яким виконуються ортопедичні операції, оскільки вони найкраще

просочуються в кістку, біодоступніші і мають відносно тривалий період напіврозпаду. Проте пацієнтом із алергією можна використати низку антимікробних препаратів, які включають ванкоміцин і кліндаміцин.

У керівних принципах клінічної практики Американського суспільства фармацевтів системи охорони здоров'я (ASHP) наведено важливу інформацію щодо протимікробної профілактики в хірургії [1]. Дози антимікробних препаратів, які зазвичай використовуються для хірургічної профілактики, можна знайти там. Жодні високоякісні рандомізовані дослідження не забезпечують безпеку або доводять ефективність у запобіганні хірургічних інфекцій різних доз профілактичних системних протимікробних препаратів для хірургії, включаючи ендопротезування суглобів. Перша Міжнародна погоджувальна нарада в 2013 році рекомендувала, щоб періопераційна протимікробна профілактика була зважена. Засновуючи свої вимоги на таких принципах: доза антибіотика, який вводиться, безпосередньо впливає на рівень сироватки цього протимікробного препарату, при цьому її брак вважають шкідливим. Концентрація антимікробних препаратів у сироватці й тканинах за стандартних доз може бути недостатньою для пацієнтів з ожирінням через різні чинники [2]. Фармакокінетичні дослідження показали, що рівень цефазоліну в тканинах нижче мінімальної інгібуючої концентрації загальних патогенних організмів виявляють у тканинах організму ближче до кінця операції з дозою 1 г [3, 4]. У проспективному дослідженні пацієнтів із ожирінням наведено, що 2 г дози цефазоліну приводять до зниження частоти інфекції післяопераційної рани, ніж у разі дози 1 г [4]. Доза 2 г, ймовірно, сягає відповідних локальних рівнів хірургічної тканини, у тому числі в кістці, у пацієнтів із нормальною вагою [5]. Однак в одному дослідженні пацієнтів з морбідним ожирінням доза в 2 г була пов'язана з рівнем нижче МІК патогенних мікроорганізмів цефазоліну [6]. З огляду на результати цих робіт, а також низьку вартість і сприятливий профіль безпеки цефазоліну, було рекомендовано зважене дозування профілактичного цефазоліну в межах керівництва клінічної практики ASHP з антимікробною активністю в ході операції [1]. У ньому рекомендується 2 г цефазоліну як стандартна доза і 3 г для пацієнтів вагою 120 кг або більше. Наступні публікації [7, 8], у тому числі невелике рандомізоване контрольоване дослідження [9], порівняли групи тканин із 2 г та 3 г цефазоліну в жінок з ожирінням, яким виконано кесаревий розтин. Вони показали більш високий рівень у тканинах пацієнтів, які отримували 3 г; проте дози 2 г, зазвичай, перевищували МІК загальних патогенів. З огляду на відсутність доказів, які б свідчили про явну користь під час проникнення тканини або зниження рівня інфікування, ми рекомендуємо, щоб 2 г дози цефазоліну були доступними для більшості пацієнтів; але, з огляду на обмежену токсичність, дозу 3 г можна застосовувати у пацієнтів вагою 120 кг відповідно до рекомендацій ASHP.

Існують дані, що свідчать про те, що ванкоміцин може з більшою ймовірністю досягти терапевтичних рівнів сироватки зі зваженим дозуванням від 15 до 20 мг/кг порівняно зі стандартною дозою (1 г) у разі призначення для хірургічної профілактики без підвищеного ризику ниркової недостатності. У пацієнтів, які отримують відповідне дозування, нижча швидкість метицилін-резистентної інфекції ЗС (МСЗС), проте немає даних, які б свідчили про загальний нижчий відсоток інфекції [10–12]. Крім того, для ТЕС рекомендовано зважувана, а не фіксована доза 1 г [10, 11]. Kheir та ін. повідомили, що фіксована доза 1 г вводилася

в 94 % від загальної кількості ендопротезувань суглобів із 64 % (1 105/1 726) цих пацієнтів, які отримали недостатню дозу. Крім того, автори виявили, що зважене дозування досягло більш високих рівнів ванкоміцину в усіх точках під час операції без збільшення нефротоксичності і гострої ниркової недостатності [10].

Не існує досліджень, які порівнюють клінічні або фармакокінетичні результати з різними дозами клиндаміцину для хірургічної профілактики. Застарілі фармакокінетичні джерела вказують на досить гарне проникнення кліндаміцину в оперовані тканини, включаючи кістки [13–15]. Аналізуючи рівні сироватки після внутрішньовенного введення, можна зробити висновок, що зазвичай використовуються дози 600 мг або 900 мг, які повинні перевищувати МІК більшості відповідних патогенів [1, 15].

Автори: *Timothy L. Tan, Wei Huang, Thorsten Seyler*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи одноразова доза введення періопераційно антибіотика є достатньою для пацієнтів, яким виконується тотальне ендопротезування суглоба?

Рекомендація: Не дивлячись на діючі керівні принципи Центрів щодо контролю і профілактики захворювань, які виступають за введення одноразової дози періопераційних антибіотиків, досліджень недосить і вони в основному не ортопедичні. З наявних обмежених доказів зрозуміло, що одноразова періопераційна доза антибіотиків порівняно зі множинними дозами не збільшує відсоток виникнення ППІ/ІОХВ. Проведено рандомізоване проспективне дослідження пацієнтів, яким виконано планове ендопротезування, що і дасть відповідь на це запитання остаточно.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Періоперативна антибіотикопрофілактика залишається важливою стратегією для мінімізації одного з найбільш руйнівних ускладнень після ТЕС/ППІ [1, 2]. Усі сучасні методики рекомендують використовувати періопераційні антибіотики [3–7]. Ускладнень під час ендопротезування, пов'язані з ППІ, привели до численних досліджень із метою зниження частоти післяопераційних інфекцій. Із цією метою широко застосовують періопераційні антибіотики; проте протоколи лікарень варіюють від однієї доопераційної дози до декількох днів післяопераційної профілактики. Багато хірургів застосовують антибіотики в цілому протягом 24 год, бо це максимальний період часу, запропонований кількома поточними рекомендаціями. Проте, відбулися недавні зміни в керівних принципах, наведених Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і ЦКЗ. Вони не рекомендують введення антибіотиків в післяопераційний період, а наполягають, що можна вводити лише один передопераційний антибіотик, в основному через побоювання підвищеної резистентності до бактерій і побічних ефектів надмірно тривалих антибіотиків [4, 5]. Керівні принципи ЦКЗ 2017 року опублікували цю заяву як

сувору рекомендацію з підтвердженими доказами. Однак обмежена література щодо ендопротезування не може її підтримати.

У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі Thornely та ін. досліджували, чи достатньо передопераційної дози антибіотика пацієнтам під час ендопротезування [8]. Їхня робота була застосована на 4 рандомізованих контрольованих дослідженнях (РКД) [9–12] із загальною кількістю 4 036 осіб. У пацієнтів, які отримували післяопераційну профілактику, рівень інфікування склав 3,1 % (63/2 055) порівняно з відсотком (2,3 %) однієї передопераційної дози (45/1 981). Вони прийшли до висновку, що післяопераційні антибіотики не знижують рівень інфекцій; проте повідомили, що якість доказів дуже низька. Серед доступних РКД 3 включають тейкопланін як одноразову дозу, яка на сьогодні недоступна в США [10, 13, 14]. Heydemann та ін. обстежити 211 пацієнтів із разовою дозою проти 48 год нафциліну або цефазоліну; жодні глибокі інфекції не спостерігалися [9]. Ritter та ін. порівняли випадки однією передопераційною дозою цефуроксиму до 24 год у разі післяопераційної профілактики в невеликому РКД 196 пацієнтів і не виявили післяопераційних інфекцій в обох групах [11]. Нарешті, Wymenga та ін., у РКД із 3 013 пацієнтів, порівняли групу однією передопераційною дозою цефуроксиму з іншою групою, що отримувала 3 загальних дози, і не виявили суттєвих відмінностей в інфекціях між групами. Ці автори, проте, визнають, що кількість прикладів була занадто малою, щоб визначити різницю, ураховуючи частоту ППІ, і рекомендують продовжувати використання післяопераційної профілактики [12]. Інша література носила ретроспективний характер, включаючи огляди Tan та ін. [15] і van Kasteren та ін. [16], кожен з яких мав <2 000 пацієнтів і не виявив відмінностей в частоті інфікування між групами. Найбільший ретроспективний огляд Engesaeter та ін. показав значно вищий відсоток ревізії з разовою дозою порівняно з 4 дозами, призначеними в день операції. Більш часто ревізії були викликані інфекціями [17]. Хоча майже всі публікації недостатньо вагомі, ретроспективне дослідження Tan та ін. не продемонструвало відмінностей в 90-денних або однорічних ППІ у 4 523 пацієнтів, які отримували одиничну дозу антибіотиків порівняно з 16 159 пацієнтами, яким вводили антибіотики протягом 24 год. Однак у всіх групах передопераційного ризику пацієнти з антибіотиками протягом 24 год продемонстрували тенденцію до вищого рівня гострої ниркової недостатності.

Важливо брати до уваги, що застосували різні антибіотики, використані в кожному дослідженні, а також невеликий відсоток прикладів. Крім того, метааналіз, що виконується ЦКЗ, переважно включає хірургічні втручання без ендопротезування (судинна хірургія, кардіоторакальна і загальна хірургія, а також отоларингологія). Проте для операцій на кінцівках зі збереженими імплантатами, докази є більш обмеженими і складаються з незначних ППІ або ретроспективних оглядів без виявлення статистичних відмінностей [13, 14, 18–25]. Серед них Gatell та ін. зафіксували значне зниження частоти інфекцій порівняно з однією передопераційною дозою для пацієнтів зі збереженими металевими імплантатами [24], але вони їх проводили в 1990-х і на початку 2000-х років, а сучасні антибіотики можуть мати інший результат. З огляду на руйнівні результати ППІ для пацієнтів, ми не за і не проти рекомендацій ЦКЗ стосовно застосування антибіотиків після операції. Хоча в майбутніх дослідженнях може бути виявлено, що немає відмінностей в одноразовій або множинній дозі періопераційної антибіотикопрофілактики, поточна література не підтримує цей висновок.

Автори: *Adolph J. Yates, Timothy L. Tan*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи повинні пацієнти, яким виконано амбулаторно тотальне ендопротезування суглобів, вживати додаткові післяопераційні профілактичні антибіотики?

Рекомендація: Не дивлячись на діючі основні принципи Центрів щодо контролю та профілактики захворювань, які виступають за одноразову дозу періопераційних антибіотиків, досліджень, які використовуються для формування цих керівних принципів, недостатньо. Обмежені дані свідчать про те, що одноразова періопераційна доза антибіотиків порівняно з множинними не збільшує частоту ППІ/ІОХВ. Проводиться рандомізоване проспективне дослідження у пацієнтів, яким виконано тотальне ендопротезування, що дасть відповідь на це запитання остаточно.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Було виявлено, що введення профілактичних антибіотиків під час операції ТЕС є важливим кроком щодо запобігання ІОХВ і ППІ. У перші роки ендопротезування профілактичні антибіотики протягом декількох днів після операції були звичайними. За останнє десятиліття відбувся рух до скорочення їхньої кількості. На сьогодні антибіотики застосовують пацієнтам, які проходять первинний ТЕС протягом 24 год. Кількість доз антибіотиків, які необхідно вводити пацієнтам ТЕС, невідома. В останні роки, зі збільшенням популярності амбулаторних ТЕС, багато пацієнтів, яким виконано первинне ТЕС, можуть отримувати лише одну дозу антибіотиків. Невідомо, чи може вона викликати більш високий рівень ІОХВ/ППІ. Недавні рекомендації щодо профілактики ІОХВ опубліковані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і ЦКЗ, закликають не застосовувати додаткові післяопераційні антибіотики [1–3]. Рекомендація цих організацій полягає в боротьбі з антибіотиками, спрямованої на обмеження їхнього ліберального використання, що може призвести до виникнення резистентності до протимікробних препаратів, а також мати несприятливий вплив, у разі їхнього тривалого прийому [2, 4, 5]. Незважаючи на те, що Керівні принципи ЦКЗ опублікували цю заяву, як рекомендацію, існує література стосовно ендопротезування, яка підтримує її.

Систематичний огляд та метааналіз Thornley та ін. навів запитання про кількість доз антибіотикопрофілактики за ТЕС. Показано, що захворюваність на інфекції склала 3,1 % (63/2 055) у пацієнтів, які отримували множинні дози антибіотиків порівняно з частотою інфікування 2,3 % (45/1 981) у хворих, яким застосовано одноразову дозу [6]. Вони прийшли до висновку, що післяопераційні антибіотики не мають додаткових переваг і не знижують частоту інфекцій. Автори систематичного огляду визнали, що якість доказів під час ТЕС невелика. Із 4 доступних рандомізованих контрольованих випробувань 3 включають тейкопланін, який недоступний у США [7–9]. Крім того, інформації, як правило, недостатньо в випадку одного рандомізованого дослідження, в якому брали участь лише 196 пацієнтів

для порівняння одноразової дози цефуроксиму до 24 год профілактики [10]. Крім того, Wymenga та ін. порівнювали групу пацієнтів, які отримували одну передопераційну дозу лікарського засобу з групою, в якій застосовано 3 загальних дози у 3 013 пацієнтів і не виявлено суттєвих відмінностей в інфекціях між ними [11]. Проте, автори визнали, що розмір їхньої вибірки був занадто малий, щоб виявити різницю, ураховуючи частоту ППІ, і рекомендували продовжувати використовувати післяопераційну профілактику до тих пір, поки не будуть зроблені детальніші обстеження [11]. Крім того, в дослідженні національного реєстру Engsaeseter та ін. вищі показники ревізії у пацієнтів, які отримували одноразову дозу антибіотиків, порівняно з 4 дозами, призначеними в день операції [12].

Нарешті, ретроспективне дослідження Tan та ін. не продемонструвало жодної різниці в 90-денних або однорічних ППІ у 4 523 амбулаторних пацієнтів з ТЕС, які отримували одноразову дозу антибіотиків порівняно з 16 159 пацієнтами, які отримували 24 год антибіотиків, незалежно від передопераційного ризику ППІ [13]. Під час порівняння рівнів інфікування між амбулаторним і стаціонарним сумарним ендопротезуванням суглоба, більшість літератури не наводить різниці в швидкості післяопераційної інфекції. У великому ретроспективному огляді бази даних PearlDiver Arshi та ін. довели, що у пацієнтів, яким застосоване амбулаторне ТЕКС, зафіксовано підвищений ризик експлантації протеза (скориговане відношення ризику (ВР) 1,35, довірчий інтервал 95 % (ДІ): 1,07–1,72), а також іригація й обробка рани (скоригований ВР 1,50, 95 % ДІ: 1,29–1,77) порівняно зі стаціонарними [14]. Незважаючи на ці дані, кілька великих досліджень національних баз даних не навели жодної різниці в післяопераційних інфекцій між амбулаторними і стаціонарними ТЕС [15–18].

Автори: *Feng-Chih Kuo, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Edward Hendershot*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи допомагає розширена профілактична антибіотикотерапія знизити ризик ІОХВ/ППІ пацієнтам, яким виконано асептичну ревізію?

Рекомендація: За відсутності конкретних доказів ми рекомендуємо використовувати рутинну антибіотикопрофілактику (максимум 24 год) для пацієнтів, яким виконано ревізійне ендопротезування, допоки інфекцію належним чином вилікують до операції.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 81 %, не погодилися — 15 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Інфекція є загальною причиною ускладнень після асептичних ревізій, що виникають після 5–9 % тотальних ендопротезувань колінного суглоба (ТКА) і від 1,35 до 17,3 % для тотальних ендопротезувань кульшового суглоба (ТНА) [1–6]. Однією з методик, що використовуються для запобігання ІОХВ і/або ППІ після ендопротезування, є застосування профілактичної антибактеріальної терапії [7–9]. З огляду на високий рівень ІОХВ і ППІ після ревізійного ендопротезування, можна стверджувати, що розширена профілактика тривалістю понад 24 год може

бути показана для цієї операції. Кілька досліджень, проведених в первинних ТЕКС і ТЕКшС, не вказують на різницю в швидкості розвитку ППІ у пацієнтів, які отримували профілактику протягом 24 год і у тих, хто отримував її більше 24 год [10–14].

Було проведено всебічний пошук літератури для виявлення інформації, яка оцінює потенційну роль розширеної антибіотикотерапії після асептичного ревізійного ендопротезування. Ретроспективне дослідження, проведене Claret та ін., розповіло про 341 пацієнта, яким виконувалось ревізійне ендопротезування [15]. Автори порівняли швидкість ППІ після змін свого місцевого протоколу від введення тейкопланіну і цефтазидиму до хірургічного розрізу, та повторного їх введення через дві години (2007–2010), продовжуючи цей режим до п'ятого дня після ревізійної операції (2010–2013). Кілька критеріїв, що стосуються маркерів запалення, знімків і аналізу синовіальної рідини, були виконані для виключення інфекції до ревізійної хірургії. Вони відзначили, що частота ППІ, що виникає протягом 3 міс. після ревізійної операції, була нижче в групі з тривалою профілактикою порівняно з групою з коротким періодом застосування профілактичних препаратів (2,2 проти 6,9 %, p = 0,049). Крім того, тривала профілактика антибіотиків була єдиною змінною, незалежно пов'язаною з більш низькою частотою ППІ в аналізі (відношення шансів (ВР): 0,27, 95 % довірчих інтервалів (ДІ): 0,07–0,99). Ці дані свідчать про те, що може бути захисний ефект продовження антибіотиктерапії. Проте, незважаючи на те, що протягом періоду дослідження не було зроблено жодних модифікацій протоколу, систематична помилка оцінки не може бути повністю виключена через ретроспективний характер дослідження, тим більше що діагностичні методи для виключення інфекції до ревізійної операції були покращені останніми роками. Таким чином, існує необхідність у рандомізованому контрольованому огляді, яке може вивчити це питання. Міжнародне проспективне рандомізоване контрольоване дослідження, проведене на разі у сфері ортопедичної онкології, може надати нам додаткові докази потенційної вигоди розширеної профілактики антибіотиків у пацієнтів із високим ризиком, яким виконано ТЕС [16].

Автори: *Pablo S. Corona, Matteo Carlo Ferrari, Akos Zahar*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи повинна змінюватися тривалість і тип антибіотикотерапії у пацієнтів із первинною ППІ?

Рекомендація: антибіотиктерапія повинна бути адаптована для пацієнтів з попередньою ППІ, яким виконане планове первинне або ревізійне ендопротезування суглоба. Антибіотикотерапія повинна охоплювати початковий патогенний мікроорганізм/(и), а також найбільш поширені патогени, які можуть викликати ППІ з одним чи з подвійним антибіотиком.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Пацієнти з попередніми ППІ мають значно вищий ризик до ППІ у разі повторного ендопротезування суглоба. Murray [1] вперше описав ризик розвитку

інфекції у множинних суглобах через гематогенне поширення. Дослідження Parvizi et al. [2] і Leung et al. [3] продемонстрували, що більшість рецидивуючих інфекцій після ППІ через метицилінорезистентний стафілокок (MRSA), вони були повторно інфіковані одним і тим самим мікроорганізмом (відповідно 66,7 і 89,9 %). Попередній ППІ ідентифіковано як значний чинник ризику у разі подальшої інфекції в дослідженні Luessenhop et al. в 1996 році [4]. Показано, що наявність ревматоїдного артриту і попереднього сепсису призводять до більшого ризику розвитку подальших ППІ ($p < 0,001$ і $p < 0,0001$ відповідно). Інше дослідження Jafari et al. [5] ретроспективно виявило 55 пацієнтів із ППІ, у яких було ендопротезування іншого суглоба, 11 із них (20 %) мали ППІ в іншому суглобі з тими самими бактеріями в 36 % випадків. Zmistowski et al. [6] виявили, що рецидивуючий ППІ обумовлений тим самим мікроорганізмом, що й індексна інфекція (персистенція ППІ) у 31,5 % з 92 рецидивуючих випадків, після двоступеневого виконання ендопротезуання. У 68,5 % випадків спостерігався новий мікроорганізм (ППІ). Незалежним предикатором стійкості ППІ проти нової інфекції був початковий інфікуючий мікроорганізм, зокрема стафілококи (MRSA). Більш того, полімікробна ППІ частіше зустрічалася у ВІЛ хворих.

Bedair et al. [7] підтвердили ці спостереження в багатоцентровому ретроспективному дослідженні групи за участю 90 пацієнтів, які раніше мали ППІ, яким виконували первинне тотальне ендопротезування кульшового або колінного суглобів. Дослідження показало, що пацієнти з історією ППІ мали більш високий ризик розвитку ППІ у подальшому під час виконання ТЕКшС або ТЕКС (10 з 90, проти 0 з 90 у контрольній групі, ризик: 21,00, 95 % довірчий інтервал (ДІ), 1,25; 353,08, $p = 0,04$). Автори виявили, що повторна ППІ відбувалася частіше у тих, у кого початкова інфекція була стафілококовою (відношення ризику (ВР), 4,26 $p = 0,04$). Інфіковані організми були одним і тим самим видом в першій і другій ППІ у 40 % випадках, і всі 4 з них викликані стафілококом. Виходячи з даних, з'ясовано, що пацієнти з попередньою ППІ, яким виконується планове ендопротезування, мають більш високий ризик подальшої інфекції. Збудник, як правило, один для всіх випадків. Ми вважаємо, що антибіотикотерапія для пацієнтів із попередньою ППІ, яким виконується планове первинне або ревізійне ендопротезування, потребує змін. Ці пацієнти потребують введення альтернативного або додаткового антибіотика/(ів). Наприклад пацієнти з попередньою ППІ грамнегативного мікроорганізму повинні отримувати профілактичні антибіотики проти грамнегативних бактерій. Це стосується всіх пацієнтів із попередніми інфекціями.

Автори: *Jan Erik Berdal, Ibrahim Tuncay*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи слід застосовувати профілактичну антибіотикотерапію протягом тривалого часу пацієнтам, які були госпіталізованими до відділення інтенсивної терапії?

Рекомендація: Хірургічна антибактеріальна профілактична терапія не повинна призначатися протягом тривалого часу пацієнтам, яких госпіталізують у відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 82 %, не погодилися — 13 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

У літературі про ІОХВ класифікуються чинники ризику ППІ за двома типами: внутрішні (пов'язані з пацієнтом) (наприклад вік і соматична захворюваність) і зовнішні (пов'язані з операцією) (процедури, кошти, перед- і інтраопераційні фактори), причому вони можуть бути змінними [1]. Госпіталізація до відділення інтенсивної терапії не розглядається як незалежний чинник ризику, хоча вони як для ІОХВ, так і для ВІТ співвідносяться (вік, супутнє захворювання, складність процедури). Використовуючи опублікований алгоритм пошуку в огляді літератури Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та звужуючи його під терміном «ВІТ» і розширивши його терміном «наглядове дослідження», 180 статей було знайдено з 1 жовтня 2015 року і до сьогодні (PubMed 39, Embase 84, Central 57). Усі реферати були перевірені, але жоден із них не є актуальним щодо питання про продовження тривалості антибіотика у пацієнтів, що госпіталізовані з ВІТ. Використовуючи незмінний алгоритм пошуку ВООЗ (без звуження з «ВІТ» і розширення за допомогою «наглядове дослідження»), було ідентифіковано ще 23 статті PubMed, не охоплені в першому пошуку, але жоден з тез не був релевантним. Потім було виконано безсистемний пошук клінічних запитів PubMed з використанням термінів «(Терапія) І (тривала антибіотикопрофілактика)», знайдено 245 публікацій. Усі назви перевірені, а реферати передбачуваної релевантності розглянуті, але жоден із них не був відповідним. 34 статті, отримані зі зміненим пошуковим терміном (Терапія), (антибіотикопрофілактика, тривала ВІТ), також не були відповідними. Таким чином, не було знайдено досліджень, які вивчають розширену профілактику антибіотиків у пацієнтів із ВІТ, у той час ці хворі вважаються окремою категорією, і немає даних, що підтверджують або спростовують тривалий термін для запобігання ППІ лише на підставі доступу до ВІТ.

Проте, пацієнти ВІТ включені в основні рандомізовані контрольовані дослідження, що не вказують на перевагу продовження антибіотикотерапії після ушивання рани [2, 3], хоча і не конкретно для пацієнтів після ендопротезування. Із часу публікації в Міжнародній консенсусній нараді з перипротезним захворювань суглобів у 2013 році було опубліковано 3 огляди літератури та рекомендації щодо профілактики ППІ із ВООЗ [2], Центрів щодо контролю за захворюваннями та профілактики [3], і Американський коледж хірургів (ACS) і хірургічне інфекційне суспільство [1], відповідно. Керівні принципи ЦКЗ і ВООЗ узгоджуються з тим, щоб не поширювати профілактику після ушивання рани на основі систематичного огляду літератури, тому інформація, що підтверджує рекомендації для ендопротезування, була поставлена під сумнів [4–11]. ACS робить виняток для профілактичних антибіотиків після ушивання рани під час ендопротезування суглоба, бо оптимальна антибактеріальна терапія для цих пацієнтів залишається невідомою. На це посилаються Американське товариство фармацевтів системи охорони здоров'я (АТФСОЗ); Американське Суспільство інфекціоністів (ACI); Хірургічне інфекційне суспільство (ХІС); і керівні принципи Американського суспільства епідеміології в галузі охорони здоров'я (АСЕОЗ) для загальної тривалості профілактики антибіотиків ≤ 24 год [12]. Нещодавно опублікований метааналіз і огляд післяопераційної антибіотикотерапії під час ендопротезування колінного і кульшового суглобів не знайшли доказів, які б підтвердили ефективність розширеної антибіотикотерапії

для профілактики ППІ у пацієнтів, яким виконано тотальне ендопротезування кульшових або колінних суглобів. Проте поставлено під сумнів існуючі докази, тому наразі актуальним є питання нових і досить підготовлених РКД для вирішення цієї проблеми [12]. Жодне з керівних принципів або великих оглядів літератури, що лежать в їх основі, не робить різниці або конкретної рекомендації для хворих, яких госпіталізували до ВІТ у цілому, або з метою розширеної антибіотикотерапії для пацієнтів із ВІТ зокрема. Проте, хворі з ВІТ включені в основні РКД, що є основою для точних рекомендацій щодо нерозповсюдження антибиотикотерапії після завершення операції.

Відділення інтенсивної терапії є гетерогенним, а можливості інтенсивної терапії розрізняються як в лікарнях, так і країнах. Отже, як захворюваність пацієнтів, так і лікарняна політика для прийому до ВІТ будуть відрізнятися, що робить дослідження, які вивчають розширену профілактику антибіотиками на основі допуску до ВІТ, малоефективними. У разі їхнього виконання, зовнішня обґрунтованість викликає сумніви. Метою профілактичної антибактеріальної терапії в ортопедичній хірургії є запобігання ІОХВ, для цього доведено ефективність використання антибіотика з грамнегативним покриттям [13]. Запобігання інфекцій у пацієнтів, що госпіталізовані до ВІТ, вимагало б іншого профілактичного підходу, включаючи введення антибіотиків широкого спектру дії та селективну дезактивацію травлення, на відміну від антибіотиків з вузьким спектром для профілактики ІОХВ. Потрібно враховувати, що деякі показники для підтримки такої стратегії, головним чином ВІТ із низьким рівнем резистентності до антибіотиків [14], залишаються досить суперечливими через проблему довготривалої стійкості до антибіотиків і порушення з боку мікробіому кишечника [15]. На сьогодні недостатньо доказів, що рекомендують його використання в умовах високого рівня резистентності до антибіотиків [16]. Хоча поглиблене обговорення виходить за межі поставленого питання, проте в доповіді ВООЗ щодо максимальної стійкості до антибіотикотерапії 2014 року [17] йдеться про неприйняття цієї стратегії. Оперативна діагностична та рання ініціація широкої емпіричної антибактеріальної терапії — це основні заходи щодо зменшення ускладнень, які пов'язані з інфекцією, у відділенні інтенсивної терапії [18]. Продовження терапії антибактеріальними препаратами з операційної у ВІТ може дати помилкове відчуття безпеки і як заплутати, так і затримати ці втручання або навіть завдати шкоди пацієнтам шляхом створення протимікробних резистентних бактерій [19, 20].

Можливо, стан імуносупресії після операції і травми посилений у пацієнтів, але досить багато хворих, які потребують лікування у ВІТ, що виправдовує реалізацію рекомендацій щодо профілактики антибіотиків для пацієнтів з ослабленим імунітетом. Незважаючи на те, що не виявлено досліджень, які розглядають тривалу хірургічну протимікробну профілактику (ХПП) в ендопротезуванні для пацієнтів з ослабленим імунітетом, пропозиції ЦКЗ дають точну рекомендацію (категорія 1 а) проти розширеного ХПП у хворих із ослабленим імунітетом, засновуючись на численних РКД із високим ступенем доказовості ХПП ≤24 год після операції [21]. У публікації, що наводить інформацію 67 відділень інтенсивної терапії, досліджено 50 % рецептів антибіотиків, які дають більше 72 год, незважаючи на відсутність певного інфекційного джерела [22], стверджують, що «існує розповсюджене переконання в тому, що помилка лікаря» (продовження використання

емпіричних антибіотиків за відсутності показників зараження) «краще або безпечніше, ніж недогляд» [23]. Це твердження є справедливим і до ЗАПИТАННЯ про розширену профілактику в пацієнтів, що госпіталізовані до ВІТ, з реальною загрозою неефективності антибіотиків через надлишкове використання. Слід уникати розширення профілактики лише на підставі госпіталізації до ВІТ.

Автори: *Heinz Winkler, Oleg Safi, Sergio Rudelli*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи змінює застосування алотрансплантатів рекомендовану тривалість профілактичних антибіотиків?

Рекомендація: Ні. Алотрансплантат являє собою аваскулярний матеріал, який схильний до зараження, і може бути платформою для бактеріальної колонізації й утворення біоплівки, аналогічно протезу або конструкції для остеосинтезу. Проте важко знайти зв'язок між використанням алотрансплантата і подальшою інфекцією. Таким чином, немає доказів на користь використання розширеної антибіотикотерапії.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Алотрансплантати, зазвичай, використовуються для усунення дефектів кісток або ушкоджених сухожилків під час процедур ревізії для пацієнтів, які вже зазнали кількох операцій. Через неодноразовість хірургічного втручання у цих пацієнтів зафіксовано вищий ризик зараження (в 2–3 рази) [1] порівняно з хворими, яким виконується первинне тотальне ендопротезування суглобів. Одне з нещодавніх досліджень 50 послідовних реконструкцій алотрансплантатів розгинаючого апарата за ТЕКС повідомило про ступінь інфікування 10 % [2]. Наведено, що загальний рівень інфікування від систематичного огляду і метааналізу проксимального алотрансплантата кульшового суглоба в ТЕКшС становить 8 % [3]. Алотрансплантати — це аваскулярні матеріали, схожі на протез або остеосинтезуючний матеріал, схильні до зараження і можуть бути платформою для бактеріальної колонізації й утворення біоплівки. Проте важко встановити причинний зв'язок між використанням алотрансплантата і подальшою інфекцією. ЗАПИТАННЯ щодо заміни антибіотикотерапії в таких складних випадках, є окремим обговоренням, як і ЗАПИТАННЯ лікування інфекцій, що виникають у результаті невиявленого зараження алотрансплантата.

Не існує доступних докладних досліджень, які порівнюють відмінності між тривалістю системної антибіотикотерапії з використанням алотрансплантата або без нього в разі первинного чи ревізійного ТЕС. Алотрансплантат кістки може бути використаний у різних формах, включаючи необроблену або оброблену, гамма-опромінену, хімічно стерилізовану і у вигляді свіжозамороженого продукту. Повідомлялося про ступінь зараження до 23 % відразу після асептичної заготівлі необробленого і нестерилізованого алотрансплантата [3]. Альтернативно, стерилізація знижує рівень бактеріального зараження, наближаючись до 0 % після декількох процесів дезактивації [4]. Ефективну «профілактику» можна очікувати

лише після використання оброблених або стерилізованих алотрансплантатів [5], шляхом надання додаткового місцевого антимікробного захисту [6]. Двоетапні процедури для інфікованих ТЕКС [7] і ТЕКшС [8] з алотрансплантатною кісткою не виявили відмінностей ніж короткими і довготривалими періодами антибіотикотерапії та показниками реінфекції; проте в цих випадках використовувався кістковий цемент з імпрегнованим антибіотиком. Відомо, що систематична антибактеріальна терапія підтверджується і рекомендована після ревізії (ТЕКшС) для перепротезної інфекції суглоба за умови додаткових місцевих антибіотикорезистентних вилучень кісткового цементу, за винятком випадків багатоопераційних пацієнтів, інфікованих високорезистентних бактерій [9]. Дослідження, що оцінюють оптимальну тривалість профілактичних антибіотиків під час відновлювальних процедур алотрансплантата, довели свою значимість.

1.4. Антимікробні препарати (місцеві)

Автори: *Yale Fillingham, Ali Parsa, Sergei Oshkukov, A. Seth Greenwald*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи є сенс використання насиченого антибіотиками цементу під час первинного тотального ендопротезування колінного суглоба або тотального ендопротезування кульшового суглоба з метою зниження ризику ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: Немає переконливих доказів того, що рутинне використання цементу з антибіотиком під час первинних ТЕКС або ТЕКшС знижує ризик подальших ІОХВ/ППІ. Нещодавня інформація щодо високого рівня і дані реєстру не зафіксували зменшення ІОХВ/ППІ. Крім того, додана вартість, потенціал виникнення стійких організмів і потенційний несприятливий вплив антибіотиків на пацієнта, призводять до утримання від рутинного використання насиченого антибіотиками цементу під час первинного тотального ендопротезування суглоба.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 38 %, не погодилися — 58 %, утрималися — 4 % (проти консенсусу).

Автори: *Andrew Porteous, Matthew W. Squire, Justin Geriner*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи існує призначення для використання насиченого антибіотиками цементу в разі первинного ендопротезування суглобів?

Рекомендація: насичений антибіотиками цемент можна використовувати під час первинного ТЕС, щоб знизити ризик ІОХВ/ППІ. Його переваги порівняно з вартістю й побічним ефектом виправдані у пацієнтів із високим ризиком зараження.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 0 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Концепція використання кісткового цементу як депо для антибіотиків має сенс, бо антибіотики опиняються безпосередньо в місці потенційної інфекції. Проте, роль цементу для запобігання інфекції залишається спірною [1–3]. Було досліджено сукупність вивільнення цементних антибіотиків, що показує кінетику вивільнення ванкоміцину, тобраміцину, гентаміцину, моксифлоксацину і кліндаміцину краще, ніж цефазоліну, даптоміцину, меропену, ертапену, цефотаксиму, ампіциліну, амоксицилін-клавуланату і цефепиму [4–6]. Таким чином, двома найпоширенішими антибіотиками, змішаними з кістковим цементом, є ванкоміцин і аміноглікозиди (тобраміцин і гентаміцин). Щорічні реєстри артропластики показали, що 96,3 % від загального числа ендопротезувань колінного суглоба (ТЕКС) і 93,7 % кульшового суглоба використовують цемент із антибіотиком [7]. У разі застосування звичайного цементу відсоток ревізій вищий, ніж у насиченого антибіотиками, під час ТЕКС [7]. Аналогічним чином, за ТЕКшС зафіксовано в перші п'ять років після операції, збільшення ревізійних втручань за умови використання насиченого антибіотика [7]. Проте, кількість ревізій за ТЕКшС не відрізнялася між насиченим антибіотиком і простим цементом за п'ять років [7].

Комерційно доступним цементом із антибіотиком є: Palacos® R + G (Zimmer Biomet); Simplex™ P з Tobramycin (Stryker); Smartset™ GHV (DePuy) або Refobacin® (BioMet), але на сьогодні існує декілька проблем із наявністю насиченого антибіотиками цементу. Потребують подальшого дослідження такі питання: (А) підвищення стійкості до мікробіологічних препаратів; (Б) недостатня доза антибіотика в комерційних препаратах; (В) додаткові непотрібні витрати; і (Г) зменшені механічні властивості цементу, насиченого антибіотиками [7–10]. Хоча більшість первинних ТЕКшС у США виконуються за допомогою безцементної фіксації [11], цементний спосіб фіксування компонентів ендопротеза за ТЕКшС все ще широко використовується в інших країнах. У ретроспективному порівняльному дослідженні випадків цементного ендопротезування з використанням цементу, насиченого антибіотиками, наведено на 50 % нижчий рівень інфікування чи повільне інфікування ран [11, 12]. На додаток до нижчих показників інфекції є свідчення того, що додавання антибіотиків до цементу приводить до скорочення кількості ревізійних втручань за ТЕКшС [13, 14]. Результати недавнього систематичного огляду й метааналізу 12 клінічних випробувань показали, що традиційна система вентиляції разом із системними антибіотиками та цементом, насиченим антибіотиками, швидше за все, забезпечить найкращий захист від ІОХВ, пов'язаних із ТЕС [15]. Попередні дослідження довели, що цемент, насичений антибіотиками, разом із системною антибіотикотерапією ефективно впливає на зниження ППІ під час ТЕКС порівняно з простим цементом і системною антибіотикотерапією [16–18]; проте нові докази не підтверджують цих результатів. Два останніх проспективних дослідження показали, що цемент, насичений антибіотиками, не зменшував швидкість глибокої інфекції після первинного ТЕКС порівняно зі звичайним [19, 20]. У систематичному огляді використання цементу з антибіотиком під час ТЕС оцінено 6 статей, що описують 6 318 ендопротезів. Серед досліджуваної групи 3 217 були на цементній основі, насиченій антибіотиками, і 3 101 ендопротез — контрольна група. Лише в двох працях доведено значний вплив цементу,

насиченого антибіотиками, щодо запобігання глибокої інфекції під час первинного ТЕКС. Суперечливі результати були наведені в останніх 4 проспективних і рандомізованих клінічних дослідженнях, які не показали статистичної різниці між двома групами щодо частоти глибоких або поверхневих ІОХВ [21]. В іншому метааналізі Kleppel et al. повідомили про 4 092 пацієнтів після ТЕКС (3 903 первинних ТЕКС і 189 ревізій). Середній контрольний період склав 47,2 міс. під час первинного ТЕКС використовували цемент, насичений антибіотиками, і це не мало значного зниження ППІ/ІОХВ [22]. Крім того, аналіз 64 566 суглобів з Об'єднаного реєстру Нової Зеландії показав, що використання цементу, насиченого антибіотиками, фактично пов'язано зі збільшенням ревізії ППІ після багатовимірного аналізу (ВР 1,93, 95% довірчих інтервалів (ДІ) З 1,19 до 3,13) [23]. Ми також повинні враховувати економічні витрати, пов'язані з використанням цементу, насиченого антибіотиком. Ураховуючи його використовуваність [24], є економічно доцільним промислове виготовлення. Проте в біомеханічному тестуванні визначено, що 1 г ванкоміцину в ручному цементі, насиченому антибіотиками, може знизити вартість без шкоди для механічної міцності або вивільнення препарата [25]. Крім того, ванкоміцин потенційно має вищу антимікробну активність порівняно з гентаміцином для метицилінорезистентного стафілокока (MRSA), залишаючись при цьому стійким до нагрівання з адекватним вивільненням [26–28]. У літературі відсутні рандомізовані клінічні дослідження, щоб обґрунтувати використання цементу з антибіотиком.

Автори: *Andrew Porteous, Matt hew W. Squire*

ЗАПИТАННЯ 3: Яке оптимальне дозування антибіотика/(ів), що застосовується в цементі під час реплантації та не чиннить істотного впливу на механічну міцність цементу використовуваного для фіксації?

Рекомендація: механічна міцність більшості цементів зростає з додаванням ≤5 % антибіотиків (прирівнюється до 2 г у 40 г пакеті).

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 5 % (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

У кількох публікаціях було вивчено механічні характеристики кісткового цементу *in vitro* [1–12]. Під час розгляду досліджень *in vitro* на механічну міцність кісткового цементу слід припустити, що механічна сила фіксації в кістці після одно- або двоетапної ревізії перипротезної інфекції буде дорівнювати фіксації кістки в разі первинного тотального ендопротезування. Механічна міцність кісткового цементу, насиченого антибіотиками, залежить від наступних якостей антибіотика: дози, типу, кількості, часу вивільнення, способу змішування і включення домішок/жирів/крові [1–15]. Різні типи цементу неоднаково реагують на різні дози антибіотиків [1, 4, 6, 9, 14]. На жаль, більшість досліджень у випадках одно- і двоетапних ревізій у разі перипротезної інфекції суглобів (ППІ) не надали інформації щодо насичення антибіотиками в реімплантаційного цементу або використання різних режимів насичення антибіотиками. Наприкінець було виявлено 24

дослідження послідовного насичення антибіотиками кісткового цементу до протезної реімплантації за одно- або двоетапної ревізії для ППІ (табл. 1). Складено колективно вибірку щодо деталей насічення антибіотиками в реімплантаційному цементі (табл. 2). Роботи, що вивчають механічні властивості цементу, насиченого антибіотиком, є дослідженнями *in vitro*. Таким чином, умови навантаження в разі тотального ендопротезування кульшового чи колінного суглобів *in vivo*: 1) погано зрозумілі і 2) не були адекватно змодельовані (механічна поведінка цементу, насиченого антибіотиком, із досліджень *in vitro* на цей комплекс у *vivo*). У цілому, додавання до 2 г одного порошкоподібного антибіотика на 40 г пакету поліметилметакрилату (ПММА), як було показано, не має значного шкідливого впливу на механічні властивості цементу [16]. Більш сучасні дослідження, кількісно визначають механічні властивості ПММА з подвійним антибіотиком та доводять, що до 3 г загальної кількості порошкоподібних антибіотиків можна включити в пакет з 25 мкМ ПММА. Це не приводить до зниження міцності на стиск згідно стандарту Міжнародної організації стандартизації (ISO) [17]

Наразі не існує остаточного висновку щодо найліпшої форми цементу, насиченого антибіотиком, яка забезпечує повне видуження від ППІ і/або захищає від подальшого асептичного ослаблення протеза. Будь-які висновки, зроблені в результаті цього огляду, повинні бути прийняті в клінічну практику через множинні змінні, присутні в різних дослідженнях лікування ППІ (наприклад характеристики пацієнта, профілю стійкості організму, відмінності антибіотиків, тривалості лікування антибіотиками до і після протезна реімплантація і ін.). Цей огляд довів, що кістковий цемент для протезування може бути насиченим широким спектром одного або двох антибіотиків і забезпечувати успішне контролювання ППІ після одно- або двоетапної ревізії ППІ у високому відсотку протезів. Проте, якщо розглянуто лише схеми щодо насичення цементу антибіотиком, які викладені більш ніж в одному досліджені, 50 пацієнтів, то імплантація протезів із використанням, 1 г ванкоміцину і 0,5–1 г гентаміцину на 40 г пакету ПММА або 1 г кліндаміцину і 1 г гентаміцину в 40 мм пакуванні ПММА, мабуть, має оптимальну здатність керувати ППІ, не наводячи механічного компромісу ПММА.

1.5. Хірургічна техніка

Автори: *Bin Shen, Goran Bićanić, Rahul Goel, Kresimir Crnogaca, Katarina Barbaric*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи впливає використання джгута на показники ІОХВ/ППІ у разі первинного або ревізійного тотального ендопротезування колінного суглоба?

Рекомендація: У літературі немає доказів щодо використання джгута під час ТЕКС і його потенціалу для збільшення ризиків під час ППІ/ІОХВ в ТЕКС. Час скорочення і тиску повинен бути зведеним до мінімуму, щоб зменшити цей ризик.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 2 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Використання повітреносного джгута під час ТЕКС вже давно є стандартом для цієї процедури. Однак існують побоювання щодо ішемічної травми, яка може виникнути в результаті використання джгута. Це спонукало багатьох авторів провести дослідження, що оцінюють використання і незастосування джгута, а також його вплив на періопераційну крововтрату, післяопераційний біль і функції, післяопераційні ускладнення [1–7]. Більшість із них невеликі рандомізовані дослідження, які не можуть остаточно визначити вплив використання джгута на ІОХВ і ППІ. Огляд Liu et al. показав на прикладі 52 пацієнтів, яким виконано одночасне двостороннє ТЕКС що використання джгута спричиняє зростання просочувань із ран і виникнення фліктену, а також до єдиною глибокої інфекції в групі, яку діагностували під час ТЕКС, що виконано з використанням джгута [8]. Дослідження Clarke et al. 31 пацієнта навів дані, що підвищення тиску в джгуті призвело до стійкої гіпоксії рани до одного тижня після операції [9]. Метааналіз Yi et al. описав 13 джерел використання джгута, що складалися з 859 пацієнтів. Із них 3 з'ясували ризик зараження, ІОХВ і ППІ, і вони виявили, що використання джгута призводить до підвищення ризику зараження [6]. Метааналіз Zhang et al. знайшов аналогічний об'єднаний результат щодо використання джгута, пов'язаний з великим ризиком нетромботичних ускладнень, включаючи інфекцію [10].

Більш тривалий період джгута, через довготривалий час операції, спричиняє зростання ризику як ІОХВ, так і ППІ [11–13]. Willis-Owen et al. У групі 3 449 послідовних ТЕКС виявили, що у пацієнтів, у яких тривав ІОХВ/ППІ, був значно більшим час використання джгута, ніж у разі неінфікованих випадків [11]. Ricciardi et al. знайшли аналогічний результат під час аналізу періопераційних змінних, що впливають на 30-денну реадмісію [12]. Na et al. оцінили раннє вивільнення джгута після цементації компонентів порівняно з його реінфляцією після контролю кровотечі у 206 пацієнтів і виявили, що збільшення часу застосування джгута для пацієнтів у групі реінфузії не вплинуло на швидкість ускладнень рани, ІОХВ або ППІ [14]. Проте, жодне з цих досліджень не могло запропонувати скоротити час

використання джгута, коли ризик ІОХВ і ППІ починає збільшуватися. Не наведено також відмінностей між дотриманістю операції і часом застосування джгута. Оскільки збільшення хірургічного часу є відомим фактором ризику для ІОХВ і ППІ, поєднання цього ефекту впливає на співвідношення між часом використання джгута та післяопераційними інфекціями. Усе ще багато суперечок щодо ефективності використання джгута для зниження періопераційної крововтрати. Ledin et al. провели обстеження 50 послідовних ТЕКС з використанням джгута і не виявили різниці в розрахунковій періопераційній крововтраті [15]. Метааналіз Zhang зі співавторами довів, що розрахункова втрата крові більша без використання джгута, проте це не приводить до збільшення потреби в переливанні [10]. Навпаки, у метааналізі Jiang et al. виявили, що використання джгута зменшило потребу в переливанні в об'єднаному аналізі 1 450 випадків [16]. Оскільки алогенне переливання крові є відомим чинником ризику для ІОХВ і ППІ, обмеження крововтрати є важливим аспектом профілактики інфекції [17–20].

Інша проблема, пов'язана з використанням джгута під час ТЕКС, полягає в тому, що вводиться відповідна антибіотикотерапія в хірургічну ділянку. Friedman зі співавторами оцінювали концентрацію антибіотиків у м'яких тканинах і кістках протягом 1, 2 і 5 хв до використання джгута і зафіксували найбільшу концентрацію під час введення антибіотиків за 5 хв до дії джгута [21]. Yamada et al. виявили, що, коли цефазолін вводили за 15 хв до застосування джгута, концентрація в кістці і м'якій тканині на хірургічній ділянці перевищувала мінімальну інгібуючу (MIC90) для чутливого до метициліну Staphylococcus aureus, але була нижче MIC90 для цефазолінових резистентних коагулазно-негативних стафілококових видів [22]. Young et al. заявили, що в разі введення внутрішньовенно антибіотикотерапії може бути досягнуто більш високої регіональної концентрації антибіотиків, проте клінічну ефективність цього для зниження швидкості ІОХВ І ППІ ще потрібно оцінити [23]. Вплив використання джгута на виникнення ІОХВ і ППІ після ТЕКС не було повністю досліджено. Огляди, що стосуються цього питання були невеликими і немали можливості оцінювати ускладнення. Метааналізи з цієї теми також не змогли дати остаточного коментара, бо як і більшість досліджень не повідомляють про випадки ІОХВ або ППІ. Праці, в яких наведено оцінку використання джгута під час ТЕКС, повинні розглядати ІОХВ і ППІ як кінцеву крапку.

Автори: *Nicholas Giori, Giovanni Balato, Michael Hirschmann*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи впливає хірургічний доступ (парапателярний чи Subvastus) під час первинного тотального ендопротезування колінного суглоба на частоту поширення ПХІ/ППІ?

Рекомендація: Частота ІОХВ/ППІ для первинного ТЕКС не залежить від хірургічного доступу (парапателяр чи Subvastus).

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 2 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Медіальний парапателярний доступ і доступ Subvastus є найбільш поширеними методиками під час первинного ТЕКС [1]. На сьогоднішній день ЗАПИТАННЯ щодо кращого хірургічного доступу первинної ТЕКС як і раніше залишається предметом дискусій [2]. Незважаючи на велику кількість літератури, в якій досліджуються клінічні результатами (медіальний парапателяр чи Subvastus), лише обмежене число досліджень фокусується на показниках їхнього інфікування. На сьогодні було опубліковано 4 метааналізи, які порівнюють Subvastus із медіальним парапателярним доступом. Одне джерело інформує про використання підходу Subvastus із квадрицепсом [1, 3–6]. Показників ризику зараження жодна із цих робіт не наводить.

Автори: *Eleftherios Tsiridis, Stefano Bini, Majd Tarabichi, Eustathios Kenanidis, Anastasios-Nektarios Tzavellas*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи впливає хірургічний доступ під час первинного тотального ендопротезування кульшового суглоба на частоту поширення ІОХВ/ ППІ?

Рекомендація: Хірургічний доступ під час первинного ТЕКшС не впливає на частоту ІОХВ /ППІ.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 88 %, не погодилися — 10 %, утрималися — 2 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Описана велика кількість доступів заміни кульшового суглоба. Хірургічні підходи до ТЕКшС набули розвитку та з'явився мінімально інвазивний доступ, який мінімізує ушкодження м'яких тканин. Він спрямований на відродження прямого латерального доступу для вирішення проблем нестабільності та набув більшої популярності виконання прямий передній доступ для поліпшення післяопераційного відновлення. Менші розрізи шкіри в поєднанні з меншим ушкодженням м'яких тканин і покращення методики управління болем привели до більш швидкого відновлення, швидшої реабілітації і коротшої госпіталізації. Проте вплив цієї методики на ризик зараження не вивчав докладно. Ми повідомляємо дані рандомізованих контрольних досліджень (РКД) і великих баз даних реєстру для підтвердження наших висновків. В англомовній літературі було знайдено 37 оглядів, які порівнюють функціональні та інші результати післяопераційного періоду з використанням різних хірургічних доступів при первиннму ТЕКшС. Проте жодне з них не несе функції вивчення ППІ як основного результату, повідомляє що це вторинний. Більше половини виявлених джерел (20/37) порівнювали традиційний доступ із мінімально інвазивним доступом («міні»), 12 вивчали два звичайних доступа і 5 оцінювали 2 мінідоступи. Найбільш використовували (22) —задньолатеральний (PL) доступ як у стандартних, так і мінімальних варіаціях. Основним результатом більшості (30/36) з них є функціональна оцінка пацієнтів. Розмір вибірки варіював від 20 до 219 ТЕКшС.

Найбільшим зареєстрованим розміром вибірки є огляд Ogonda зі співавторами [1], в якому обстежено 219 пацієнтів, яким застосовували стандартний

або мінімально інвазивний доступ PL протягом 6 тижнів. Жодних інфекцій не спостерігалося в групі стандартного заднього доступу (PL), тоді як одну глибоку й одну поверхневу інфекцію виявлено в групі мінімально інвазивної хірургії. У дослідженні Xie et al. [2] вивчили 92 пацієнтів із одностороннім первинним остеоартритом, які були рандомізовані для проходження ТЕКшС з використанням суперкапсулярного доступу або звичайного PL -доступу. Використано аналіз результатів, але жодної інфекції не помічено в обох групах. Kim та ін. [3] повідомили про один випадок інфекції під час порівняння міні-заднього доступу зі стандартною групою PL. Goosen et al. [4], в огляді 120 випадків застосування ТЕКшС, описали наявність однієї інфекції в «класичної» групі і відсутність у групі мінімально-інвазивної хірургії «MIS». Через низьку захворюваності ППІ ці дослідження не мали статистичної здатності оцінювати взаємозв'язок між хірургічним доступом і ІОХВ/ППІ. Було проведено 8 мета-аналізів [5–12] для порівняння післяопераційних результатів первинного ТЕКшС за умов використання різних хірургічних доступів: 3 порівнювали «міні» зі стандартним [8, 10, 11]; 1 порівнював «міні» зі стандартним PL [7]; прямий бічний (DL) із прямим переднім доступом (DA) [9]; 2 — PL з DA [5, 6], а 1 порівнював DA, PL, латеральні доступи (у тому числі Watson Jones і модифіковані доступи Hardinge) [12]. Два з них [6–11] були розроблені з метою конкретизації показників щодо відмінностей в частоті ускладнень між хірургічними доступами. Putananon et al. [12] виконали Інтернет-пошук 14 робіт (1 017 пацієнтів), які порівнюють DA, PL, латеральні [12], і прийшли до висновку, що під час PL найнижчий коефіцієнт ризику у випадку загальних ускладнень, включаючи інфекції. Систематичний огляд і мета-аналіз Miller зі співавторами [5] був розроблений для порівняння післяопераційних ускладнень проспективних і ретроспективних досліджень між DA і PL. У цілому 7 із 19 досліджень включали дані про інфекцію; 6 із них були порівняльними, а один — реєстр. Показник ППІ був зареєстрований як 0,2 випадку на 100 людино-років для DA і 0,4 випадків для PL; ця різниця була статистично значущою (ВР = 0,55, p = 0,002). Однак, коли до аналізу ввійшли лише порівняльні дослідження, різниця перестала бути значущою (ВР = 0,65, довірчий інтервал 95 % (ДІ) 0,16–2,7).

Опубліковані дані реєстру, в яких розглянуто саме фактори ризику для ревізії, хірургічний доступ і його вплив на ризик зараження. Дані реєстру можуть коригувати результати для врахування впливу таких змінних, як ожиріння, діабет й анамнез на результати. Наразі Smith et al. [13] ретроспективно оцінили 91 585 випадки застосування ТЕКшС з регістра Нової Зеландії, щоб визначити чинники, які вплинули на рівень інфікування після ендопротезування. Багатоваріантний аналіз показав, що передньолатеральний (AL) доступ значно збільшив показник ревізії ППІ близько 12 міс. порівняно з PL доступом (ВР = 1,61, p = 0,005). В іншому дослідженні Mjaaland et al. [14], аналізуючи 21 860 випадків ТЕКшС із норвезького реєстру, продемонстрували значне збільшення ризику ревізії через ППІ, коли використовувався DL доступ, порівняно з доступами DA і AL (RR = 0,53) і PL-доступ (RR = 0,57). Проте, огляд [15] шведського реєстру не навів жодної різниці в ступені інфікування 90,662 ТЕКшС з використанням доступів PL або AL, але слід зазначити, що жодного коригування не було зроблено для ожиріння, діабету. Згідно зі шведськими даними дослідження Namba зі співавторами [16] подало 30 491 випадків ТЕКшС із реєстру Kaiser Permanente. Вони не знайшли зв'язку між ІОХВ і хірургічним доступом під час коригування великої кількості

коваріацій, а саме: використання цементу з антибіотиком; величина хірургічного розрізу; вік; діабет; індекс маси тіла (ІМТ); оцінка ASA і низка інших чинників. Проте, реєстр складався переважно з пацієнтів, яким виконано ТЕКшС з PL доступом, і може не мати даних щодо інших доступів. Christensen зі співавторами [17] порівняли 1 288 випадків PL доступу при ТЕКшС з 505 пацієнтами після DA, і виявили набагато більше ускладнень, які вимагали повторної операції в групі DA (1,4 проти 0,2 %, p = 0,007), але частота ІОХВ (2 в DA і 1 в PA) і РЛІ (по 1 в кожній групі) були порівнянними.

Нарешті, потрібно зазначити, що ожиріння — це чинник ризику для ІОХВ/ППІ після ТЕКшС [13, 16] і може вплинути на відносний ризик будь-якого конкретного хірургічного підходу. Watts зі співавторами [18] заявили, що ожиріння є більш сильним ризиком фактору під час використання DA. Dowsey зі співавторами [19] розглянули понад 1 000 пацієнтів, яким виконано PL або DL доступи. Частота інфікування була вище в разі ожиріння, ніж у інших пацієнтів під час використання PA (2,5 без ожиріння і 18 % пацієнти з ожирінням), але вони не виявили суттєвої кореляції між підходом DL і ожирінням.

Хірургічний доступ не впливає на ризик ІОХВ/ППІ після первинного ТЕКшС. Хоча існують деякі дані, які вказують, що доступи DL і AL можуть призвести до підвищення ризику розвитку ІОХВ/ППІ, але вони не є остаточними. Крім того, велика частина існуючих даних отримана з реєстрів, які недооцінюють захворюваність інфекцією [20–22]. Потрібно більше інформації, щоб зробити більш обґрунтовані висновки по цій темі.

Автори: *Denis Nam, Hongyi Shao, Maurilio Marcacci*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи впливає використання навколосуглобових ін'єкцій (НСІ) на рецидив ІОХВ/ППІ під час реімплантації?

Рекомендація: Невідомо. НСІ є ефективним допоміжним лікуванням контролю болю після ТЕС, але ефективність і вплив на частоту ІОХВ/ППІ в ревізійному ендопротезуванні не досліджували. Використання НСІ під час реімплантації залежить лише від хірурга.

Рівень доказовості: лімітований.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 4 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Боротьба з болем після первинного та ревізійного ТЕС має вирішальне значення для сприяння ранньої мобілізації, зменшення госпіталізації, зниження споживання опіоїдів і поліпшення задоволеності пацієнтів [1]. Відомо, що випадки ревізії ТЕС, тобто реімплантація протезів, є більш складними і зазвичай вимагають більшої доступу, ніж первинне ТЕС, тому післяопераційний контроль болю може бути більш складним. НСІ — це перевірене, ефективне доповнення до мультимодальних протоколів лікування болю під час первинного ТЕС [1–3]. Ураховуючи, що комбінація ліків, які вводяться, варіюється, то рандомізованими контрольованими дослідженнями було доведено, що НСІ забезпечують повний контроль болю без використання контрольованої пацієнтом анестезії [4]

чи блокування стегнового нерва [5–7]. Використання навколосуглобових ін'єкцій еквівалентне застосуванню блокування стегново-сідничного нервів після первинної заміни колінного суглоба (ТЕКС) [8]. У систематичному огляді 13 пацієнтів, яким виконано первинне тотальне ендопротезування кульшового суглоба, Marques et al. виявили, що у пацієнтів, яким застосували місцеву анестезіологічну інфільтрацію, спостерігалося більше зниження болю через 24 і 48 год після операції [1]. Проте, вплив НСІ на лікування болю під час ревізії ТЕС, а також на частоту ІОХВ/ППІ, не було досліджено.

Однією з пропозицій є додавання кортикостероїдів під час використання НСІ. Існують суперечливі докази, що в разі їхнього поєднання покращується контроль болю [9–12]. Крім того, розглядали теоретичну проблему потенційно підвищеного ризику інфікування за рахунок включення кортикостероїдів, ураховуючи їхні імуномоделюючі властивості [13, 14]. У дослідженнях первинної артропластики не виявлено значної різниці в показниках ІОХВ в НСІ, що містить кортикостероїди, і варто зазначити, що всі вони зазначають, що біль є первинним результатом [9, 13, 15, 16]. Тобто, визначення впливу кортикостероїдів на результат ІОХВ/ППІ і інтраопераційне застосування кортикостероїдів НСІ, залишаються теоретичними. Не досліджено вплив НСІ на темпи рецидивів ІОХВ/ППІ у разі реімплантації ТЕС. Оскільки НСІ допомагають контролювати біль у разі первинного встановлення, можна припустити, що вони ефективні й під час реімплантації ТЕС, але це не доведено. Використання НСІ під час реімплантації залежить лише від хірурга, але додавати кортикостероїди не слід, оскільки їхні імуномодулюючий вплив може переважити сумнівну користь. Наразі існує необхідність подальших досліджень, щодо впливу НСІ на захворюваність ІОХВ/ППІ після первинного та ревізійного ендопротезування.

Автори: *Carles Amat Mateu, Jiying Chen, Samih Tarabichi*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи збільшує ризик ІОХВ/ППІ одночасне двостороннє ендопротезування кульшового або колінного суглобів порівняно з однобічним або подальшим двостороннім ендопротезуванням протилежного суглоба?

Рекомендація: одночасне двостороннє ендопротезування кульшового або колінного суглобів не збільшує ризик ІОХВ/ППІ порівняно з однобічним або подальшим двостороннім ендопротезуванням.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 79 %, не погодилися — 15 %, утрималися — 6 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Оскільки Jaffe і Charnley повідомили про перший випадок виконання одночасного двостороннього ендопротезування кульшових суглобів в 1971 році [1], а Ritter і Randolph провели перше докладне дослідження функціонального результату в 1976 році [2], ще й досі триває дискусія про переваги і недоліки одночасних двосторонніх процедур пацієнтам із двостороннім артритом. За відсутності рандомізованого і проспективного дослідження з адекватним зразком

для порівняння показників інфікування в разі одночасного двостороннього ендопротезування суглоба з подальшим двостороннім ендопротезуванням суглоба. Інформація щодо рівня інфікування, в основному, надходить із ретроспективних досліджень. Багато з них є упередженими. Джерела, в яких проаналізовано велику кількість пацієнтів, дозволяють проводити порівняння з ускладненнями, які виникають нечасто, наприклад з інфекцією, але їхня достовірність невідома [3]. Огляд робіт, в яких наведено ймовірність розвитку інфекції суглоба після одночасного двостороннього ендопротезування має суперечливі результати. В останні роки було проведено 3 мета-аналізи, в яких порівнювали результати одночасного двостороннього ендопротезування колінних суглобів. Hu et al. [4] і Hussain et al. [5] прийшли до висновку, що показники інфікування були однаковими у групах. В інших дослідженнях не спостерігалися відмінності в частоті інфікування між одночасним і одностороннім ендопротезуванням колінних суглобів [6–15]. З іншого боку, Fu та ін. [16] в мета-аналізі прийшли до висновку, що одночасне двобічне ендопротезування колінних суглобів асоціюється з більш низькою частотою інфікування. Аналогічно, Poultsides et al. [17] опублікували єдине дослідження, присвячене порівнянню частоти інфекції у довготривалому ретроспективному огляді пацієнтів, яким виконано одночасне двобічне ендопротезування колінних суглобів, одночасне двобічне ендопротезування кульшових суглобів або одностороннього ендопротезування колінного суглоба. Вони відзначили, що загальний рівень інфікування після двобічного ендопротезування кульшових суглобів (0,57 %) нижчий порівняно з поетапними (1,39 %) або одностороннім (1,1 %). Частота поверхневої інфекції була значно нижче в двобічній групі (двобічно 0,28 %; двобічного ендопротезування кульшових суглобів 1,04 % проти одностороннього: 0,87 %, p = 0,003), але частота глибокої інфекції була однаковою серед груп (двобічно: 0,32 %, проти двобічного ендопротезування кульшового суглобів 0,35 %, проти одностороннього: 0,24 %, p = 0,65).

Meehan et al. [18] використовують більш складну епідеміологічну методологію в спробі мінімізувати вибірку. Вони проаналізували базу даних про виписку пацієнтів з Каліфорнії (США), щоб створити групу хворих, яких навмисно лікують хоча спочатку планували виконання двобічного ендопротезування кульшового суглобів. Як висновок повідомили, що у групі двобічного ендопротезування кульшових суглобів значно нижчі ризики інфекційних ускладнень (ВР = 0,6 до 95 %) довірчий інтервал (ДІ), 0,5 до 0,7), нескоректована швидкість, 8,7 на 1 000 для групи двобічного ендопротезування кульшових суглобів порівняно з 16,5 на 1 000 для окремої поетапної групи ТЕКшС). У ретроспективному дослідженні [19] двобічного ендопротезування колінних суглобів, порівняно з одностороннім, зафіксовано підвищену поверхневу інфекцію рани (6,0 проти 0,7 %, p = 0,003) і глибоку протезну інфекцію (3,5 проти 0,7 %, p = 0,02). Обґрунтуванням цих результатів є: довготривалість операції крововтрата, багато помічників в операційній, зміна інструментів під час операції, а також відсутність заміни операційного покриття та обробки. Ускладнення можуть призводити до більш високого рівня інфекцій [20, 19]. Della Valle et al. [21] не навели статистично значущої різниці в частоті глибоких або поверхневих інфекцій серед пацієнтів, яким виконано одночасне ендопротезування кульшового суглоба з використанням різних або тих самих наборів хірургічних інструментів, стверджуючи, що використання одного набору інструментів

для другого боку ендопротезування є безпечним. Shao et al. [22] знайшли в своєму мета-аналізі чотири дослідження, в яких подано дані щодо інфекційних ускладнень (включаючи глибоку і поверхневу інфекцію), а об'єднані показники показали статистично більш високий рівень інфікування під час одночасного ендопротезування (ВР = 2,17; 95 % ДІ = 1,27 до 3,71; p = 0,004). Berend et al. [23] повідомили про ступінь ускладнення ІОХВ в 1,8 % двобічного ендопротезування кульшового суглобів, що було значно вище, ніж частота під час поетапного ТЕКшС. Проте, Della Valle [21] спостерігали 0,1 %-ву частоту інфікування двобічного ендопротезування кульшових суглобів, використовуючи також латеральну позицію. Інші дослідження, які порівнюють двобічне ендопротезування кульшових суглобів й одностороннє тотальне ендопротезування кульшового не виявили підвищених показників ІОХВ [24–26]. У літературі є лише одне [27] проспективне рандомізоване контрольоване дослідження, що порівнює двобічне ендопротезування кульшових суглобів і поетапне ТЕКшС. Не виявлено суттєвої різниці в поширеності інфекції між двома групами ендопротезування кульшового суглоба. Добре відомо, що одночасне двостороннє ТЕС пов'язане зі збільшенням крововтрати і необхідністю алогенного переливання крові порівняно з одностороннім або подальшим двостороннім ендопротезуванням [8, 23–25, 27–36]. Pulido et al. [37] виявили, що після багатоваріантного логістичного регресійного аналізу в ретроспективному дослідженні, що в разі одночасної двосторонньої хірургії (порівняно з односторонніми процедурами) переливання алогенних одиниць крові було незалежним предикатором ППІ після первинної суглобової артропластики. Проте, існують суперечливі докази в різних джерелах щодо взаємозв'язку між алогенними переливання і ризиком розвитку ППІ [38–41]. Розглянувши всі доступні опубліковані звіти, ми вважаємо, що розвиток інфекційних ускладнень після двостороннього ендопротезування не набагато вище, ніж після одностороннього.

1.6. Фактори, пов'язані з ендопротезом

Автори: *Paul Ducheyne, Nusret Köse, Sanjib Bhattacharyya*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи існують матеріали імплантата, які знижують ризик ІОХВ/ППІ після тотального ендопротезування суглобів?

Рекомендація: Існують різні матеріали для імплантатів, які можуть бути використані для зниження ймовірності ІОХВ/ППІ у пацієнтів, яким виконано ТЕС.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 49 %, не погодилися — 30 %, утрималися — 21 % (консенсус не підтверджений).

Обґрунтування

Різке зростання кількості операцій з ендопротезування й пов'язаних з ними ускладнень викликало багато питань. Відмова від антибіотикотерапії призвела до збільшення числа ревізійних операцій і навіть до летальних результатів. Пов'язані з біоматеріалом інфекції — це страшні ускладнення сучасної ортопедичної хірургії, що часто призводить до тривалого болю й функціональних втрат. У той самий час як величезні зусилля з мінімізації ризику цих інфекцій посилилися протягом останнього десятиліття [1], ортопедичні ІОХВ продовжують надходити. Поняття «погоня за поверхнею» раніше було запропоновано Gristina [2] і Costerton зі співавторами [3]. Вони описали ситуацію, згідно з якою кінцева доля імплантату визначається конкуренцією між клітинами-хазяїна і бактеріальних клітин. Коли бактерії виграють, інфекція заміщає інтеграцію тканин. Автори також зрозуміли, що бактеріальна колонізація тканин навколо імплантатів є ще одним можливим механізмом зараження [2]. Тут ми, зокрема, розглянемо, що бактеріальної адгезії та подальшого утворення біоплівки можна уникнути в разі зміни фізико-хімічних властивостей поверхні біоматеріалів. Проте ми вийдемо за межі простого аспекту формування біоплівки на поверхні імплантату. Фактично, загалом існує три думки про лікування ІОХВ і ППІ. По-перше, зробити поверхню імплантатів жорсткою. По-друге, нанесення покриття на поверхню імплантата, антибіотиків, але може виникнути проблема з адгезією і стабільністю покриття. По-третє, місцеві біодеградуючі «імплантати», що вивільнюють антибіотики.

1. Покриття на поверхні імплантата. У цій стратегічній категорії поверхня імплантату покрита різними матеріалами, які можуть виділяти протимікробні препарати, включаючи полімери, кераміку або плівки оксиду металу. Деякі з них уже є на ринку, і мають клінічні дані.

1.1 Полімерне покриття Gentamicin-poly (D, L-лактид) стрижень для великогомілкової кістки. Це повністю резорбуючий (D, L-лактид) полімер із включеним сульфатом гентаміцину. Цей матеріал має початковий сплеск вивільнення 40 % гентаміцину протягом першої години і 80 % він вивільняє у перші 48 год [4]. Fuchs et al. [5] опублікував тематичне дослідження 21 пацієнта (13 чоловіків, 8 жінок), 19 з них спостерігали протягом 6 міс. Жодних інфекцій, пов'язаних з імплантатами, не виявлено, і лише один випадок поверхневого інфікування рани. Автори зробили висновок, що використання цвяха Unimed Tibial Nail (UTN) PROtect® має хороші клінічні, лабораторні та рентгенологічні результати через 6 міс. Metsemakers et al. [6] повідомили про інше проспективне дослідження з цим самим покриттям гентаміцин-полі (D, L-лактид) на PROTectTM Expert Tibia Nail (ETN) для 16 пацієнтів. Вони описали результати лікування пацієнтів у період з січня 2012 року по вересень 2013 року, використовуючи гентаміцинове покриття для інтрамедулярної фіксації гомілки. Показання до лікування включали гострий рівень II, II–III Gustilo, відкриті переломи великогомілкової кістки або закриті переломи великогомілкової кістки з тривалою зовнішньою фіксацією і для інтрамедулярної фіксації гомілки при ускладненнях перелому кісток гомілки зі складними трьома попередніми хірургічними втручаннями. Початкові параметри: глибока інфекція і незрощення. Автори прийшли до висновку, що після застосування гентаміцину, не було виявлено глибоких інфекцій.

2. Одноразовий гідрогелевий гель із антибактеріальним покриттям (DAC) складається з гіалуронової і полімолочної кислот. Він має вигляд порошку і може змішуватися з антибіотичними розчинами для утворення гідрогелю під час

операції. Дані літератури свідчать, що всі типи антибіотиків, включених в DAC, вивільняються протягом 96 год [7]. Malizos et al. [8] опублікував рандомізоване контрольоване проспективне дослідження, в якому взяли участь 256 пацієнтів 5 європейських ортопедичних центрів. Хворим виконували остеосинтез для закритого перелому, і випадковим чином призначали антибіотиконасичені покриття DAC або контрольний імплантат без покриття. Спостереження 253 пацієнтів склало 18,1 ± 4,5 міс. (діапазон 12–30). У середньому, загоєння ран, клінічні оцінки, лабораторні тести і рентгенографічні дослідження не виявили значної різниці між цими двома групами. Шість ІОХВ (4,6 %) спостерігалися в контрольній групі порівняно з відсутністю ускладнень в основній ($p < 0,03$). Не зафіксовано жодних локальних або системних побічних ефектів, пов'язаних із продуктом гідрогелю DAC, і не виявлено помітних перешкод під час загоєння кісток. В іншому багатоцентровому рандомізованому проспективному дослідженні 380 пацієнтів, яким виконується первинне (n = 270) або ревізійне (n = 110) ендопротезування кульшового суглоба (N = 298) або колінного (N = 82) з безцементним або гібридним імплантатом. Спостереження відбувалося в 6 європейських ортопедичних центрах, де застосування імплантату з покриттям на основі антибіотиків DAC (основна група) або без покриття (контрольна група) [9]. Спостереження 373 пацієнтів тривало 14,5 ± 5,5 міс. (від 6 до 24). У середньому, загоєння ран, лабораторні та рентгенографічні знімки не виявили значної різниці між групами. Одинадцять ранніх ІОХВ спостерігалися в контрольній групі і лише один в групі лікування (6 проти 0,6 %, $p = 0,003$). Не зафіксовано жодних локальних або системних побічних ефектів, пов'язаних з гідрогелевим покриттям DAC, і не виявлено порушень остеоінтеграції імплантата.

1.3. Модульна універсальна опухолева система і ревізійна зі покриттям сріблом (MUTARS®) для мегаендопротезів при пухлинах і стрижнева система для артродезу колінного суглоба. На поверхню мегаендопротезів MUTARS® наноситься срібляста (Ag) плівка товщиною 10–15 мкм. Цей перший шар додатково покритий іншим шаром золота товщиною 0,2 мкм, щоб забезпечити пролонговане вивільнення іонів Ag [10]. Hardes зі співавторами [11] повідомили у проспективному аналізі 20 хворих з кістковими пухлинами плечової кістки, стегна та гомілки і лікувались із застосуванням даним типом покриття із середнім значенням Ag 0,91 г (діапазон 0,33–2,89 г). Вони виявили, що рівні Ag в крові не перевищують 56,4 частин на мільярд (ppb) і можуть вважатися нетоксичними. Крім того, виключили значущі зміни у функції печінки і нирок, вимірювані лабораторними показниками. Гістопатологічне дослідження періпротезного середовища у двох пацієнтів не виявило ознак гранульоми чужорідного тіла або хронічного запалення, незважаючи на віддалені ефективні концентрації Ag до 1,626 ppb, безпосередньо пов'язані з поверхнею протеза. Автори прийшли до висновку, що мегапротез з Ag-покриттям дозволив вивільнити Ag без жодних локальних або системних побічних ефектів. В іншому дослідженні Hardes et al. [10], були 51 пацієнти з саркомою (проксимальна стегнова кістка, n = 22, проксимальна великогомілкова кістка, n = 29). Виконано мегапротезування з Ag-покриттям, оцінені проспективно протягом 5-річного періоду. Швидкість інфікування порівнювали з даними 74 пацієнтів, яким імплантували титановий (Ti) мегапротез (проксимальна стегнова кістка, n = 33, проксимальна великогомілкова кістка, n = 41). Вони виявили, що частота інфекційних ускладнень суттєво знизилася з 17,6 % в групі Ti до 5,9 % в групі

Ag. У той час як 38,5 % пацієнтів у групі Ti в кінцевому рахунку мали виконати ампутацію у разі розвитку перипротезної інфекції, але необхідності в цих процедурах основної групи не було. Аналізуючи результати маємо, що використання протезів з Ag-покриттям зменшило рівень інфікування в середньостроковій перспективі. Крім того, в групі з протезами, покритими сріблом, було можливе менш агресивне лікування інфекції.

1.4. Ендопротези з покриттям йодом. Цей тип плівки був синтезований з використанням електроліту повідон-йод, який привів до утворення адгезивного пористого анодного оксиду з антисептичними властивостями йоду [12, 13]. Shirai та ін. [13] опублікували дослідження 222 пацієнтів, які мали післяопераційну інфекцію або скомпрометований статус, тому їх лікували з використанням імплантатів на основі йоду. Середній вік хворих склав 49,4 року (від 5 до 85 років), 128 чоловік, а 95 — жінки. Йод-підтримувані імплантати використовували для профілактики інфекції у 158 пацієнтів, які вважали чуттєвими до інфекції. Їх також застосовували для лікування активної інфекції у 64 осіб. Середній період спостереження склав 18,4 міс. (діапазон 3–44 міс.). Гостра інфекція розвинулася в 3 випадках пухлини серед 158 пацієнтів на профілактичної терапії. Усі 3 вилікувані без видалення імплантатів. Інфекцію вилікувано у всіх 64 пацієнтів. У 2 хворих діагностовано механічну нестабільність імплантата, який повторно імплантували. Ознаки остеоінтеграції були зафіксовані навколо всіх кульшових протезів і пухлинних імлантів. Через рік кількість йоду на зовнішніх фіксуючих штифтах залишала приблизно на 20–30 %.

1.5 Термоосаджений оксид срібла, що містить гідроксіапатине покриття. Цей тип покриття на поверхні імплантата, зазвичай, виготовляють шляхом термічного напилення суміші оксиду срібла та гідроксиапатиту (HA) з використанням ацетиленового пальника. Швидкість вивільнення іонів срібла (Ag) з цього типу покриття, як правило, висока (до 24 год після занурення, а потім зменшується). Під час випробування кількість іонів Ag досягала 373 ppb протягом 168 год [14]. Нормальна концентрація Ag у крові вважається менш 10 ppb [15]. Токсичні побічні ефекти Ag були описані для концентрації в крові 300 ppb у вигляді аргірії, лейкопенії й ушкодження печінки і нирок [14, 16–18]. Стосовно цитотоксичності Ag, Yamamoto et al. повідомили, що половина максимальної інгібіторної концентрації (IC50) іона Ag для мишачих фібробластів L929 становить ~458,6 ppb; надалі, використовуючи AgNO3 для тесту на цитотоксичність, IC50 для остеобластичних клітин MC3T3-E1 становить ~298,9 ppb [19]. Eto et al. [20] нещодавно опублікував перший результат клінічного дослідження з цим покриттям імплантата. Вони його підготували для ендопротезування кульшового суглоба, який був покритий Ag-HA. У цьому дослідженні імплантат містив Ag за максимальної кількості 2,9 мг/імплантат. У цьому передбачуваному інтервенційному дослідженні ТЕКшС застосовували цей імплантат 20 пацієнтам. Вони виявили, що рівні Ag в крові досягли піку через два тижні після ендопротезування і поступово зменшувалися після цього. Найвищий рівень Ag в крові, зафіксовано під час післяопераційного спостереження, склав 6,0 нг/мл, що було в межах норми. Показники Harris Hip збільшилися у всіх випадках, а активність щоденного життя помітно покращилася після операції з імплантатами, покритими Ag-HA. Під час рентгенографії не зафіксовано нестабільності імплантата. Жодної побічної реакції на срібло не спостерігали, аргірії не виявлено, як і інфекції. Автори прийшли до висновку,

що імплантати з покриттям Ag-HA помітно покращують повсякденне життя пацієнтів, не викликаючи жодних побічних реакцій, які можуть бути пов'язані зі сріблом в організмі людини. Очікується, що Ag-HA зменшить післяопераційні інфекції і сприятиме зростанню якості життя у пацієнтів, якими виконано ендопротезування, та матиме сприятливі результати. Після аналізу всіх вищезазначених клінічних досліджень можна зробити висновок, що більш проспективні рандомізовані контрольовані дослідження, які аналізують післяопераційну інфекцію потребують оцінки досліджуваних покриттів.

1.6 Експериментальні покриття. Більшість доступних на сьогодні імплантатів із покриттям, здатними вивільняти протимікробні препарати, демонструють дуже високий початковий поштовх до вивільнення зразу або у перші 48 год, потім триває період вивільнення лікарського засобу в умовах субінгібувальних концентрацій. Існує потреба в стратегії покриття, яке може доставляти антибіотики вище мінімальної інгібувальної концентрації (МІК). У зв'язку з цим Ducheyne і його колеги розробили гель-кремнеземне покриття з включеними антибіотиками (ванкоміцин, триклозан), який демонструє вивільнення антибіотиків вище інгібувальної концентрації (більше 4 тижнів). Дослідження *in vitro* та *in vivo* на щурах, кролях і вівцях показали відмінні результати, а *in vitro* довело, що тонкі і резорбуючі гель-плівки з контрольованим вивільненням можна наносити на поверхні Ti-сплаву. Використовуючи багатошаровий процес, можна досягти довгострокового вивільнення. Їхні концентрації перевищують МІК ванкоміцину проти *Staphylococcus aureus* [21, 22]. Дослідження *in vivo* з тими самими матеріалами покриття демонструє, що гель-плівка, яка містить ванкоміцин на стрижнях зі сплаву Ti, може успішно лікувати бактеріальні інфекції у тварин, на моделі остеомієліту. Рентгенологічно, у той час як на контрольній стороні виявлено велику деградацію кісток, включаючи абсцеси і періостальну реакцію, стрижні, що вкриті ванкоміциновим гелем, приводили до мінімальних ознак інфекції. Аналіз мікро-КТ підтвердив результати рентгенографії, довівши, що гель-плівка, яка містить ванкоміцин, значно захищає щільну кістку від ушкодження та мінімізує ремоделювання [23]. Інше дослідження Qu et al. демонструє, що триклозан (2,4,4'-трихлор-2'-гідроксидифенілефір), антимікробний агент, може бути успішно включений в тонкоподрібнені гель-плівки, нанесені на штифти. Гель-плівка безперервно вивільняє триклозан *in vitro,* її дія перевищує 8 тижнів (найдовша виміряна точка часу). Під час введення черезшкірних штифтів у дистальний відділ гомілки кроля не було виявлено ознак зараження навколо імплантатів, покритих тонкою плівкою гель/триклозан. Виздоровлення проходило нормально; вростання кісткової тканини — нормальне і не було ознак епітеліального зростання. Цей результат був контрастним із тими де кролям, застосовували контрольні, непокриті черезшкірні штирі (спостерігалися ознаки інфекції й епітеліальний спад). Інший підхід до збільшення кількості антибіотиків — об'єднання різних полімерів, які розкладаються, в багатошарову систему, що також включає кілька антибіотиків, які дозволяють моделювати ефект вивільнення [24], а додатково поверхні можуть демонструвати стійкість до інфекції [25]. Альтернативний спосіб отримання багатошарових систем був описаний Shukla et al. які застосовували тетрапрошарки полі-2-декстран сульфатом/ванкоміцин/декстран сульфатом шляхом розпилення [26]. Вони змогли збільшити час вивільнення до 100 год. Основною проблемою цієї стратегії є механічна стабільність плівки і її прилипання до поверхні імплантата. У більшості

випадків плівки пошкоджуються під час закріплення імплантата. Інша проблема полягає в вивільненні антибіотиків протягом тривалого часу.

2. Хімічна модифікація поверхні імплантату.

Ця стратегія включає пряму іммобілізацію антимікробних клітин на поверхні імплантату за допомогою хімічного зв'язку. Цей підхід, також відомий як «контактне вбивство», бо працює через пригнічення бактерій, які контактують з поверхнею імплантата. Відбувається фіксація антибіотиків на поверхню імплантата. Поточні дослідження іммобілізації зосереджені, головним чином, на зв'язуванні ванкоміцину, який вважається дієвим засобом лікування інфекцій, що викликані мультирезистентними бактеріальними штамами [27]. Оскільки робочий механізм ванкоміцину вимагає проникнення в клітинну стінку, поверхневу прив'язку, зазвичай, здійснюють шляхом включення прокладок, які забезпечують певний ступінь свободи для проникнення в стінку клітини. Jose зі співавторами використовували подвійний аміноетоксіоксіацетатний зв'язувач у поєднанні з модифікованою за типом 3-амінопропілтриетоксисілану поверхнею Ti, яка створювала поверхневу відстань ванконіцину близько 4 нм [28]. Проте на цьому поверхневому покритті Ti може відбуватися колонізація грамнегативних бактерій, таких як *Escherichia coli*. Тому, щоб запобігти зараження, включаючи грампозитивні і грамнегативні бактерії, ванкоміцин не може бути ефективним сам по собі. Таким чином, ідеальний імплантат Ti повинен бути виготовлений для боротьби з множинними бактеріальними інфекціями. Нещодавно Gerits et al. [29] ковалентно прикріпили нове антибактеріальне з'єднання N-алкілірування 3-, 6-дігалогенкарбоназол 1- (втор-бутиламін) -3- (3,6-дихлор-9H-карбазол-9-іл) пропан-2 ol (SPI031) на поверхню Ti. Воно проявило значну антибактеріальну активність як *in vitro*, так і *in vivo*, не впливаючи на адгезію або проліферацію клітин, що беруть участь в остеоінтеграції і кістковому відновленні. Не зі співавторами [30] фіксували ліофілізований цефотаксим натрію на покритий полідопаміном Ti. Результати *in vitro* показали, що субтитроцитарний субстрат Ti має гарні біо- і гемосумісність властивості. Крім того, модифікований антибіотиком Ti може ефективно запобігати адгезії та проліферації мутантів *Escherichia coli* (грамнегативних) і *Streptococcus* (грампозитивних). Антимікробні пептиди є пептидами, що захищають господаря, і вони відповідають за вроджені імунну відповідь, виявленими серед багатьох бактерій. Вони мають значну антибактеріальну, протигрибкову, протипаразитарну і противірусну активність [31–33]. Ковалентне іммобілізація пептиду hLf1-11 на поверхні Ti зменшує бактеріальну адгезію біоплівки [34, 35]. KR-12 (невеличкий пептид, отриманий з резистентності 18–29 білка LL людського кателіцидину), який має антимікробні властивості і стимулює проліферацію мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку людини в високих концентраціях, використовувався для ковалентного зв'язку Ti; ця система суттєво перешкоджала бактеріальній колонізації за одночасного розвитку остеогенної диференціації мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку людини [36, 37]. Хітозан також вивчається для іммобілізації на поверхні імплантату для покращення біологічної функції остеобластів і антибактеріальної ефективності, ковалентний іммобілізований хітозан на поверхні Ti може в першу чергу збільшити чутливість до антибіотиків, обмежуючи проникнення бактерій в остеобласти і запобігаючи інфекції [38]. Ti, модифікований хітозан-лауринова кислота, посилює біологічні функції остеобластів і зменшує бактеріальну адгезію [39]. Проте взаємодія

з шаром білка на хитозан-плівці може призвести до втрати антибактеріальних властивостей хитозану [40, 41].

3. Використання матеріалів з контрольованим вивільненням навколо імплантата. Розглянуто антимікробні матеріали (біодеградуючі або ті що біологічно не розкладаються), які використовуються в місці, що оточує кістковий імплантат, для посилення локальної концентрації антибіотиків. Зростає інтерес до продуктів, що забезпечують місцеву антибактеріальну терапію. Зафіксовано переваги місцевого антибіотичного використання, як під час лікування, так і профілактики. Buchholz et al. уперше популяризували включення антибіотиків до кісткового цемента поліметилметакрилату (ПММА) для місцевої профілактики антибіотиків при цементному ТЕС [42]. Клінічні дослідження показали, що кістковий цемент, з антибіотиками, може знизити інтенсивність інфікування цементних тотальних ендопротезів кульшового суглоба та ревізію через передбачуване «асептичне» ослаблення в поєднанні зі системним введенням антибіотиків [43]. Цей розчин є як ефективним, так і економічним — застосовується у пацієнтів із високим ризиком [44, 45]. Проте фармакокінетичний профіль антибіотика, що вивільняється з ПММА, далеко не ідеальний. Фармакокінетичні та *in vivo* дослідження, на тваринах *in vitro* продемонстрували максимальну концентрацію місцевого антибіотика в перший день, а потім зниження на кілька порядків, яке відоме як «початковий поштовх». Таким чином, терапевтична концентрація не зберігається протягом бажаних 2–3 тижнів [46, 47]. Другий серйозний недолік — необхідність другої операції з видалення «системи доставки», у разі тривалого використання. Третій недолік — безперервно низька доза, що подається в перший день, значно нижче МІК. Тривалий період повільної доставки може створити умови, які погіршують потенціал розвитку бактеріальної резистентності [48, 49]. З огляду на проблему з небіодеградуючим ПММА в якості антибіотичного носія, було досліджено безліч тих, що розчиняються для місцевої доставки антибіотиків навколо поверхні імплантата. Колаген запропоновано як система-носій для антибіотиків через його біосумісність, низьку вартість і доступність [50, 51]. Комерційно доступними продуктами є, в основному, антибактеріальний колагеновий флавін на основі коров'ячого колагену зі шкіри або м'якого сухожилля. Сам колаген вважається гемостатичним [52]. Більшість комерційно доступних продуктів поєднуються з гентаміцином і вивільняють антибіотик відносно швидко (протягом перших кількох днів). Дослідження *in vitro* дали більше 95 % вивільнення гентаміцину з колагенових часток протягом перших 1,5 год [53].

Матеріали сульфату кальцію застосовували як замісник кісткових дефектів. Різні типи антибіотиків, таких як ванкоміцин, гентаміцин, тобраміцин і даптоміцин, включені до сульфат кальцію для вивчення їхнього застосування в якості місцевих носіїв антибіотиків [54]. Сульфат кальцію має дуже високий початковий сплеск вивільнення приблизно на 45–80 % від вмісту антибіотика протягом перших 24 год [55].

Матеріали фосфату кальцію широко використовуються як кістково-біологічні активні матеріали і мають добру біосумісність. Ці матеріали, зазвичай, використовуються як ін'єкційний цемент або гранули. Насичення антибіотика може бути виконана в операційній кімнаті шляхом змішування цементу разом з антибіотиком та замочування гранул рідким розчином антибіотика. Дослідження експресії *in vitro* комерційно доступних кісткових цементів показало початковий

сплеск активного гентаміцину з відносним вмістом 36–85 % для цементів і 30–62 % для гранул. Тривалість вивільнення варіювала від одного до двох тижнів [56]. Локальна доставка антибіотиків — це дуже ефективна стратегія, а місцеві варіанти лікування антибіотиками можуть стати основним інструментом. Один багатообіцяючий підхід може бути використаний для резорбіруючих носіїв, навантажених антибіотиками, поряд з імплантатами, що вивільняють антибіотик. У зв'язку з цим необхідно провести додаткові дослідження для впровадження доступного продукта на медичний ринок.

Автори: *Mel Lee, Philip Mitchell, Craig A. Aboltins, Chen-Ta Wu, David Turner*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи впливає тип фіксації компонента ендопротезування на частоту ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: немає різниці в поширеності ІОХВ/ППІ після тотального ендопротезуання кульшового суглоба або тотального ендопротезування колінного суглоба на основі фіксації протеза.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 2 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Тип фіксації, яка використовується під час ендопротезування, перевіряється стосовно його функціональних характеристик і потенціалу щодо зниження частоти наступних ІОХВ/ППІ. Нижче наведено короткий огляд наявної на сьогодні літератури за різними методиками визначення первинного ендопротезування кульшового та колінного суглобів: цементовані, нецементовані, гібридні. Первинні статистичні дослідження порівнювали хірургічні результати цементного і нецементного ТЕКшС. Більшість з них не змогли прийти до висновку про ризик розвитку ППІ на основі типу фіксації через прояви ІОХВ/ППІ і невелике число суб'єктів. Серед рандомізованих клінічних випробувань (РКВ), які порівнюють цементні і безцементні ТЕКшС, відмінностей у показниках ППІ не спостерігалося [1–6]. Оскільки їхня частота є низькою, ранній метааналіз не показав статистично значущих залежно від ППІ на основі фіксації [7]. Проте пізніший метааналіз, що включає 8 клінічних досліджень (2-РСІ і 6-спостережних), демонструє, що захворюваність РЈІ становила 0,5 % (310/67,531) у цементної групи і 0,3 % (47/16,669) у безцементних групах (p = 0,008) [8]. Використання цементу в ТНА було пов'язано з підвищеним ризиком РЈІ (ВР = 1,53, 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 1,12 до 2,10, p = 0,008). Можливими причинами вищої швидкості ППІ у цементних ТЕКшС були довготривалість операції і відмінність у демографічних показниках пацієнтів між двома групами. Проте, автори не змогли визначити вплив типу цементу, що використовували, на ризик ППІ, оскільки 5 із 8 джерел не вказали, чи використовували вони цемент, покритий антибіотиком, чи ні. Найсучасніший опублікований звіт Phedy зі співавторами — це мета-аналіз 27 досліджень, які розглядають, чи є ризик зараження вище в цементних або безцементних протезів. За критеріями, які вони використовували, вони виявили, що існуючі дані низькі за якістю, і важко зробити остаточний висновок, заснований на якості наведених доказів [9].

Показники реєстру, засновані на популяціях, показали, що ризик ревізії за ППІ майже однаковий з цементною фіксацією. Огляд цього ЗАПИТАННЯ належить Асоціації реєстраторів артеріальної артерії Північної Європи за період із 1995 р. по 2010 р. не виявлено відмінностей в показниках інфікування для цементних і безцементних ТЕКшС, у разі використання цементу з антибіотиком (відносний ризик 1,5 для не-антибіотичного цементу) [10]. В іншому дослідженні, яке використовує Асоціація реєстраторів артеріальної артерії Північних країн в чотирьох скандинавських країнах (Данія, Фінляндія, Норвегія і Швеція), спостерігався загальний ризик ревізії у разі інфекції (цементне, зворотно гібридне і безцементне ТЕКшС) [11]. Було встановлено, що з використанням багатофакторного аналізу Кокса використання цементу без антибіотиків і гібридних Конформацій є фактором ризику зараження. Дані шведського реєстру ендопротезування кульшового суглоба в період з 1992 по 2007 рр. продемонстрували, що безцементне ТЕКшС не має більш високого ризику ревізії через інфекцію порівняно з антибіотиконасиченим цементуванням ТЕКшС [12]. Інше дослідження Фінського реєстру артропластики не знайшло значних відмінностей щодо ризику ранньої ревізії за умов інфекції між цементним, безцементним і гібридним ТЕКшС [13]. Аналогічні результати спостерігалися в Датському реєстрі ендопротезування кульшового суглоба під час оцінювання швидкості другої ревізії після первинного ТЕКшС за допомогою цементних і невідкритих компонентів стегнової кістки, але зазначали, що більш високий відсоток первинних ТЕКшС -інфекцій викликано безцементною фіксацією на відміну від інших. Об'єднаний реєстр Нової Зеландії щодо первинного ТГА, проведений в період із 1999 по 2006 рік, виявив суттєве збільшення ризику ревізії проекції в цементній (0,36 %) і гібридній групах (0,32 %) порівняно з необробленою (0,22 %) [15]. Важливо відзначити, що в Новій Зеландії використання цементу, насиченого антибіотиками, не застосовувалося протягом цього періоду, і 64 % випадків інфікування цементованих компонентів були у пацієнтів, у яких не було насиченого антибіотиками цементу під час первинної операції. Інше дослідження первинного ТЕКшС від 1987 по 2007 рік продемонструвало збільшення ризику ревізії через глибоку інфекцію в підгрупі безцементного ТЕКшС, виконаного в період із 2003 по 2007 рік, яка збільшилася в 5 разів (95 % ДІ: 2,6–11) порівняно з безцементним ТЕКшС від 1987–1992 рр. [16]. Автори припустили, що існує тенденція до глибокої інфекції у разі безцементного ТЕКшС, ніж для ТЕКшС, імплантованих безцементонасичених антибіотиків. Інше дослідження з трьох норвезьких реєстрів охорони здоров'я показало, що рівень ІОХВ і ризик ревізії через ППІ для ТЕКшС [17]. У період дослідження з 2005 по 2009 рік рівень ІОХВ становив близько 3 % (167/540), що не було посилено цементною або необробленою фіксацією. У безцементного ТЕКшС вищий скоригований ризик ревізії через РЛІ порівняно з цементним ТЕКшС (відношення ризику (ВР) = 1,5, 95 % ДІ від 1,0 до 2,2, p = 0,03). Частота ревізій, пов'язана з ППІ для гібридної фіксації, не відрізнялася порівняно з цементованою (ВР = 1,1, 95 % ДІ від 1,6 до 0,7, p = 0,7).

У Реєстрі Ендопроотезування Кульшового суглоба Данії, у тих хворих, кому встановлено ендопротез на цементі без антибіотика (відношення ризику 1,41, 95 % ДІ: 1,01 до 1,96), і виконано гібрідну фіксацію (відношення ризику 1,53, 95 % ДІ: 1,19 до 1, 96) мали вищий ризик розвитку інфікування порівняно з безцементними імплантатами [18]. Та сама група дослідників опублікувала суперечливі

результати первинної ТЕКшС у пацієнтів молодше 55 років, які виявили, що безцементні і гібридні, а не цементні імплантати, мали більш короткострокові зміни, пов'язані з дислокацією, перипротезними переломами і інфекцією [19].

Більш високий ризик PJI в THA з використанням простого кісткового цементу без антибіотиків був також повідомлений в іншому дослідженні з Норвезької асоціації реєстраторів артропластики [20]. Порівнювалися показники ревізій, пов'язані з інфекцією в первинних безцементних ТЕКшС, з показниками цементного ТЕКшС з цементом з антибіотиком і з цементуванням ТЕКшС без антибіотику. Результати показали, що ризик ревізій через інфекцію був однаковим для безцементних і цементних ендопротезувань із цементом з антибіотиками, але вище у цементних ендопротезувань без використання антибіотиків. Автори вважають, що цементація могла викликати некроз кісток, шляхом прямої токсичності у разі виникнення тепла під час процесу полімеризації. Некротична кістка була сприйнятлива до зростання бактерій, які, мабуть, були нейтралізовані додаванням антибіотика до цементу.

Цементний чи безцементний ТЕКС. Хоча є кілька опублікованих РКД і систематичних оглядів, які порівнюють виживаність цементних і безцементних ТЕКС, наразі ППІ є основним кінцевим пунктом. Cochrane огляд з 2012 року, що порівнює методи визначення в ТЕКС, не зміг повідомити показники глибоких інфекційних [21]. Аналогічним чином, різні ретроспективні дослідження РКД не продемонструють суттєву різницю в частоті ППІ між методами фіксації [22–26]. Проте, як і дослідження з ТЕКшС, вони мають низький рівень охоплення і недостатньо пристосовані для оцінення відмінностей в ППІ.

Автори: *Valentin Antoci, Constantinos Ketonis*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи впливає поверхня (піскоструйна обробка, плазмонапилення, пористий метал, пористі гранули, гідроксиапатне покриття) безцементних компонентів у разі тотального ендопротезування кульшового суглоба на частоту ІОХВ/ППІ?

Рекомендація: шорсткість поверхні, включаючи розмір пористості, геометрію і симетрію, визначає біосумісність. Кілька досліджень показали, що поверхневий матеріал впливає на прилипання бактерій з ідеальним розміром, залежних від розміру. Занадто маленький розмір пір не дозволяє бактеріального заселення. У недавніх дослідженнях було виявлено, що нанообробка матеріалу має важливе значення для деяких поверхонь із нанотрубками, що демонструють антиінфекційні властивості.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 61 %, не погодилися — 20 %, утрималися — 19 % (консенсус не підтверджений).

Обґрунтування

Було запропоновано кілька протимікробних покриттів в ТЕС, включаючи наночастки срібла, гель і гідрогелеву синтетику, а також прямі ковалентні модифікації металевих і поліетиленових матеріалів. Фактично Європейська комісія нещодавно профінансувала чотирирічну ініціативу щодо створення мережі установ,

що займаються розробкою нових антимікробних покриттів для профілактики пов'язаних з охороною здоров'я інфекцій [1]. Більшість із них були обмежені декількома імплантатами, що включають антибіотичні легування шарів гідроксилопатиту (HA) поліетилену з довгостроковими проблемами для виживання імплантатів і стійкості до антибіотиків. Проте сам титан (Ti) має різні форми, сплави і поверхні, які по-різному реагують на колонізацію бактерій. Більшість імплантатів Ti піддаються пасивації до модифікації поверхні, тобто обробляються Ti кислотою, електрополіруються, анодуються і окислюються. Процес приводить до очищення поверхні і видалення заліза та інших екзогенних матеріалів, а також до утворення поверхневого шару оксиду титану. Побічним ефектом пасивації часто є зміна топографії поверхні і заряду. Попередні дослідження показали, що гідротермальне старіння є найкращим способом пасивування ортопедичних сплавів Ti, оскільки воно зберігає бажану топографію поверхні [2]. Отриманий шар оксиду титану є біосумісним і може посилювати адгезію і проліферацію клітин [3, 4]. Підвищена біосумісність клітин-господарів може привести до зниження інфекції. Gristina et al. [5] постулював «гонку на поверхню», що описує періпротезну інфекцію й інтеграцію клітин-господарів/біосумісність як конкуруючих процесів, і ще в 1987 році припустив, що «модифікація поверхоні біоматеріалів на атомному рівні дозволить програмувати події «клітина-субстрат», тим самим зменшуючи інфекцію». Жодні чіткі кількісні дослідження не визначили роль наномасштабної морфології щодо інфекції [6]. У кількох джерелах вивчалася взаємодія між поверхнею і різними білками. Ця адгезивна позаклітинна матриця безпосередньо управляє і сигналізує клітинні взаємодії на поверхні біоматеріалу. Зовнішня оболонка типової клітини містить багато рецепторів, які дивляться і взаємодіють із навколишнім середовищем на макро- і мікромолекулярному рівнях. Було ідентифіковано більше 20 членів сім'ї рецепторів інтегринів і описано їхню взаємодію з Arg-Gly-Asp (RGD) у Фібронектин і вітронектину [7]. Ці рецептори взаємодіють із топографією поверхні, включаючи борозенки і виступи [8]. Наномасштабні модуляції рельєфу поверхні імплантату можуть стимулювати клітинну адгезію, рухливість, активацію тирозинкіназ і експресію генів. Незважаючи на те, що спочатку вважалося, що це розміри топографічних об'єктів, які визначають клітинні взаємодії, форма і симетрія поверхневих характеристик настільки ж важливі [4]. Зінгер зі співавторами [9] показали вражаюче розмаїття відповідей, що залежать від мікроархітектури поверхні Ti. Остеобласти зайняли великі порожнини для прикріплення і зростання, причому субмікронне масштабування посилювало диференціацію. Навпаки, синтез простагландинів залежав від розмірів порожнин. Простагландини важливі для клітинної відповіді на інфекцію, і, таким чином, топографія поверхні може модулювати періпротезну інфекцію.

Також було показано, що бактерії взаємодіють із поверхнею, часто виявляючи подібні схильності до таких біоматеріалів як остеобласти. Truong зі співавторами [10] показали, що *S.aureus* має схильність до фіксації на зернисті поверхні Ti, у той час як *Pseudomonas* — поліровані. Singh et al. [6] доводять, що зростання співвідношення сторін і обсягу поверхні, пов'язане зі збільшенням шорсткості поверхні, покращує адсорбцію білка, що, у свою чергу, знижує адгезію бактерій і утворення біоплівок. Зі збільшенням шорсткості приблизно до 20 нм підвищується адгезія бактерій і утворення біоплівки; подальше зростання шорсткості викликає значне зниження бактеріальної адгезії і пригнічує утворення біоплівки.

Lorenzetti зі співавторами [11] вважають, що розмір пор корелює з розміром бактерій, де в дуже маленькому розмірі не допускається розміщення бактерій в просторі, а надто великий не дозволяє бактеріям ховатися від довкілля. Дослідження показали, що більше 90 % *S.aureus* експресують або зв'язують фібронектин білки, що зв'язують фібриноген білки, або колагенозв'язуючі білки, причому майже 60 % бактерій мають усі ці білки [12]. Ці гени були значно більш поширені в стійкому до метициліну *S.aureus* (MRSA), ніж у сприйнятливих штамах. Ці рецептори клітинної поверхні дають бактеріям перевагу щодо поверхневих і позаклітинних матричних взаємодій, які наприкінець можуть дозволити їм вивести назовні остеобласти для поверхневого поширення. Диференціальний відгук остеобластів і бактерій на топографію титану ставить ЗАПИТАННЯ про конкретні взаємодії з комерційно доступними титановими поверхнями. Сучасні імплантати пройшли кілька ітерацій змін топографії поверхні, останнім часом із тривимірним друком. Поверхня шорсткості титану виробляє топографію, яка є біосумісною і покращує адгезію, проліферацію і диференціювання остеобластів [13]. Набагато менше відомо про бактеріальні реакції на ці поверхні. Брудна піскоструминна обробка включає в себе проекцію частинок під тиском із використанням керамічних або кремневих матеріалів на поверхню імплантата. Процес завжди складається з кислотного травлення для видалення будь-яких забруднень, які могли з'явитися на поверхні. Al-Radha зі співавторами [14] досліджували вплив діоксиду цирконію, напилення Ті цирконієм, із подальшим окисленням, а також полірованих поверхонь Ті за бактеріальної колонізації. Повідомляється, що Ті, що напилений цирконієм, показав більш низьку бактеріальну адгезію, але це було за присутності слини. На поверхні основи не було відмінностей в термінах колонізації бактерій, навіть між полірованими і роздутими поверхнями. Середня шорсткість в цьому дослідженні становила близько 0,16 мкм для поверхонь, які зазнали впливу двоокису цирконію. Плазмове розпилення покриттів включає нанесення товстого шару матеріалів, таких як Ті або НА, зазвичай, шляхом розпилення розплавленого матеріалу на підкладку. Плазмовий спрей теоретично краще контролюється, ніж піскоструйна обробка, і проявляє найвищу шорсткість поверхні порівняно з кислотоутворенням або піскоструйною обробкою. Knabe et al. [15] повідомляють про середню шорсткості 3,43 мкм з плазмового напилення Ті і 2,07 для покриттям НА Ті. Цікаво відзначити, що вони також показують, що поверхні з напиленням НА мали значно менший контакт з кістками.

Нанесення НА використовується для повного покриття стегон через його присутність в нормальній кістці і потенційному біосумісності і остеопровідність. Синтетична кераміка з фосфату кальцію має подібні хімічні і кристалічні властивості з біологічними кристалами апатиту. НА є найбільш схожим на біологічні кристали, з найменшою розчинністю з усіх керамічних фосфатів кальцію [16]. Цікаво відзначити, що під час аналізу 116 069 ТЕКшС що використовують базу даних реєстрації артеріальної артерії Північних країн, Hailer et al. [17] не виявлено відмінностей в ревізіях між покритими НА і безцементними пористими або грубими піскоструйними стеблами. Незважаючи на велику кількість інформації щодо антиінфекційних властивості НА-покриття в літературі, потенційна вигода була б лише вторинною порівняно з можливим раннім осадженням остеобластів на поверхні без будь-яких явних антибактеріальних ефектів, вивчених або відомих. Більшість досліджень топографії поверхні, поверхневого шорсткості і дизайну

поверхні імплантатів, загалом, фокусуються на остеосумісності. Незважаючи на те, що шорсткість поверхні впливає на адгезію і виживання бактерій, ми не змогли визначити будь-які контрольовані дослідження росту бактерій на різних ортопедичних імплантатах. Великі дослідження в реєстрі не показують значної різниці у виживанні між різними імплантатами. Можливо, сам матеріал, такий як тантал [18], може забезпечити перевагу. Проте, шорсткі поверхні Ті мають остеокондуктивні переваги. Беручи до уваги теорію «гонки за поверхнею», такі матеріали повинні потім забезпечити певну конкурентну перевагу проти інфекції, хоча наразі нам важко рекомендувати конкретну топографію поверхні. Подальші дослідження, нові методи підготовки поверхні та перевага поверхонь дизайнерів, імовірно, дозволять у подальшому розмежувати це ЗАПИТАННЯ найближчого майбутнього.

Автори: *Richard Trebše, Sumon Nandi*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи впливає тип пари тертя на частоту інфекцій області хірургічного втручання / періпротезної інфекції (ІОХВ / ППІ) після тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКшС)?

Рекомендація: Існує більш висока частота ППІ при використанні пари тертя метал-метал, але немає різниці в ризику виникнення ППІ при використанні інших пар тертя.

Рівень доказовості: сильний.

Підсумки голосування: погодились: 84%, не погодились: 11%, утримались: 6% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування.

Пари тертя при ТЕКшС першочергово розроблялись для оптимізації зносостійкості. Проте останнім часом існує зацікавленість виявлення відмінностей в схильності до інфекцій різних пар тертя. Було висунуто гіпотезу, що деякі пари, можуть мати непропорційно негативний вплив на локальну імунокомпетентність тканин, що призводить до розвитку клінічно виражених ППІ, які інакше залишалися б «безмовними» [1].

У дослідженні 276878 пацієнтів із Національного реєстру ендопротезування Австралійської ортопедичної асоціації, більш висока частота ревізійних операцій з приводу ППІ спостерігалась при використанні метал-металевих (МоМ) пар з великими головками в порівнянні з іншими поверхнями тертя [2]. У меншій ретроспективній серії випадків з 124 пацієнтів, ТЕКшС з МоМ мало в 4 рази вищий рівень інфікування, ніж когорти з іншими поверхнями тертя в тому ж інституті [3]. Крім того, Лі і співавтори виконали метааналіз, порівнюючи МоМ пару з керамо-керамічною (КоК) парою, і знайшли, що МоМ пара була пов'язана з більш високим ризиком ревізій з приводу ППІ (ВШ = 6,21, p = 0,015) [4].

Багато проспективних рандомізованих досліджень, а також систематичних оглядів/метааналізів, не продемонстрували ніякої різниці в частоті інфікування між метал-поліетиленовою (МоП), керамо- поліетиленовою (КоП) та КоК парами тертя [5-8]. Ху і співавтори провели метааналіз 5 рандомізованих контролюємих досліджень, які порівнювали МоП та КоК пари тертя, і не виявили різниці

в частоті глибокої інфекції [9]. В дослідженні Пітто та співавторів знайдено, що КоК пара тертя має менший ризик з приводу ППІ порівняно з іншими парами [10]. Однак ця робота не включала індекс маси тіла або супутні захворювання, які, як відомо, значно впливають на ризик ППІ в багатовимірному аналізі. [11]

Автори: *Hernan Prieto, Nils P. Hailer, Michael Cross, Mitchell R. Klement*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи впливає використання імплантів з модульною шийкою під час первинного ТЕКшС на ризик інфекції області хірургічного втручання / періпротезної інфекції (ІОХВ / ППІ)?

Рекомендація: Імплантанти з модульними шиками асоційовані з підвищеною частотою ревізій через неспроможність обладнання, металеву корозію та несприятливу локальну реакцію місцевих тканин (НРМТ). У пацієнтів з невдалим ТЕКшС в результаті використання модульної шийки очікується більш висока частота інфекції області хірургічного втручання / періпротезної інфекції (ІОХВ / ППІ).

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодились: 72%, не погодились: 21 %, утримались: 7% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування.

Системи модульної шийки були введені як альтернатива фіксованим системам шийки, щоб дозволити хірургам краще відновлювати біомеханіку кульшового суглоба, включаючи кут шийки, офсет, антиверсію та довжину ноги [1,2]. Тим не менш, імпланти для ТЕКшС з модульною шийкою пов'язані з високою частотою ранніх ревізій та поганим довгостроковим виживанням [3-8]. Зазначені варіанти невдач включають перелом конструкції[9-12], асептичне розхитування [13] та корозію металів, що призводить до несприятливої локальної реакції тканин (НРМТ) [14-21]. Фактично, деякі конструкції були згадані через високий показник ревізій з приводу металевого дебрису з модульного вузла [3,6,22]. Додаткове металеве з'єднання вразливе до механічних відмов, роз'єднання компонентів, механічної щілинної корозії (МЩК), а також вивільнення іонів металів [4,5,14,17,19,20]. Всі модульні з'єднання мають потенціал для виділення іонів металів в результаті корозії, зносу та мікрорухів [2,15,18,21,23,24].

В попередній літературі було висловлено припущення, що пари тертя метал по металу (МОМ), які використовуються при ТЕКшС мають схильність до підвищеної частоти інфекції у порівнянні з іншими парами тертя [25-31]. Було зазначено, що металеві частинки, що утворюються під час тертя та корозійні частинки можуть змінювати періпротезне середовище та збільшувати ризик інфекції [29]. Потенційні причини цього підвищеного ризику включають зміни в імунній системі під впливом частинок зносу, а саме — зменшення проліферації клітин [29, 30, 32]. Оскільки модульні системи виділяють металеві частинки зносу і призводять до НРМТ, подібно до імплантатів з МоМ, чи збільшують вони також частоту ППІ?

Комплексний аналіз частоти ІОХВ або ППІ після використання модульних шийок при первинному ТЕКшС не був опублікований. Таким чином, доступні докази на цю тему є низькорівневими.

Duwelius з співавторами порівняли 284 пацієнта з немодульними стемами з 594 пацієнтми з модульними конструкціями. Операції були виконані одним хірургом та демографічні характеристики були подібними [1]. Не було статистично значущих відмінностей у глибокій або поверхневій інфекції при середньому спостереженні протягом 2,4 року (0,7% ППІ в модульній групі, у порівнянні з 1,4% у немодулній групі). Крім того, в огляді даних Національного реєстраційного звіту про ендопротезування австралійської ортопедичної асоціації не було ніякої різниці в частоті інфекційних ревізій для модульних ендопротезів (0,7% з 9289 модульних первинних ТЕКшС) у порівнянні з немодульними протезами (0,6% з 253165 немодульних первинних ТЕКшС) [8].

З даними деякої літературою наявність модульної шейки стегнової кістки не збільшує ризик виникнення SSI / PJI при первинних ТЕКшС. Однак важливо відзначити, що клінічна картина НРМТ, спричинена модульними шийками, з'єднанням головки-шийки або МоМ парою, може імітувати таку інфекцію, і насправді пов'язана з більш високою частотою виникнення ППІ [27,33,34] і може викликати помилково позитивний тест альфа-дефенсину [35,36]. З цієї причини велика гнійність була вилучена з діагностичних критеріїв ППІ з огляду на її низьку специфіку для ППІ [37]. Таким чином, причина ревізії може бути неправильно діагностована в деяких випадках. Крім того, багато статей повідомляли про більш високу частоту виникнення ППІ в популяції МоМ.

Автори: *Kevin Perry, Ali Sina Shahi*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи можуть імплант-залежні фактори (тобто пара тертя) впливати на порогові значення сироваткових та синовіальних маркерів при гострій та хронічній періпротезній інфекції (ППІ)?

Рекомендація: Так. Різні пари тертя, такі як метал-по-металу, метал-по-поліетилену, і модульні ніжки з подвійним конусом в умовах корозії конуса можуть впливати на сироваткові та синовіальні маркери. Металевий дебріс може перешкоджати автоматизованому підрахунку клітин. Перевага надається мануальному підрахунку кількості клітин при оцінюванні пацієнтів з ППІ, які мають підвищений рівень металів в синовіальній рідині. Необхідно встановити оптимальні порогові значення сироваткових та синовіальних маркерів для діагностики ППІ в цих умовах.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодились: 97%, не погодились: 1 %, утримались: 3% (одноголосно, найвищий консенсус).

Обгрунтування.

Імплант-залежні фактори, такі як пара тертя, можуть впливати на сироваткові та синовіальні маркери при діагностиці ППІ. Це в основному вивчалося в метал-металевих парах (МоМ) та модульних ніжках з подвійними конусами [1-3]. Відрізнити несприятливі локальні тканинні реакції (НРМТ) пов'язані з вивільненням іонів металів від запальної реакції на інфекцію може бути складною задачею [4,5]. Однак, важливо визначити наявність інфекції, оскільки вона змінить лікування [6,7]. Важливими тестами є визначення швидкості осідання еритроцитів

(ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП) та кількості синовіальніх лейкоцитів (СЛ) з формулою, що допомагає встановити наявність ППІ [8].

Існують різні рекомендації щодо параметрів сироваткових та синовіальних маркерів для діагностики ППІ при наявності корозії в МоМ парі тертя, але більшість досліджень показали, що тип поверхонь, які труться та інші імплант-залежні фактори можуть вплинути на порогові значення сироваткових та синовіальних маркерів ППІ. Тим не менш, не виявлено літератури, в якій чітко описані специфічні параметри, які слід використовувати для різних типів пар тертя при діагностиці ППІ [9,10].

Автоматизований підрахунок СЛ і формули в умовах невдалого ТЕКшС з МоМ парою тертя, як повідомляється, був неточним [2,3,11]. Було теоретизовано, що апарат для підрахунку кількості клітин може неправильно ідентифікувати частинки твердих часток і вважати їх клітинними структурами [2]. Таким чином, багато хірургів пропонують користуватися ручним підрахунком лейкоцитів і формули при аналізі синовіальної рідини [1].

Wyles з співавторами [2] встановили, що чутливість кількості СЛ може підтримуватися на рівні 100%, при цьому підвищуючи специфічність до 71%, якщо порогове значеня (ПЗ) для діагностики інфекції було перенесено з> 3000 до> 15 000 клітин / мікролітр. Крім того, автори виявили, що чутливість відсотка поліморфноядерних нейтрофілів (ПМН%) може зберігатися на рівні 100% і покращити специфічність до 100%, підвищуючи ПЗ цього параметра з 82% до 92% нейтрофілів. Що стосується С-реактивного протеїну (СРП), то автори встановили, що чутливість СРП може бути збережена на рівні 75% при підвищенні специфічності СРП до 97%, якщо ПЗ СРП було підвищено з> 8 до> 54 мг / л. Автори: продемонстрували, що зміна ПЗ для швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) не змінила специфічності істотно.

Yi з співавторами [3] вивчав ППІ у пацієнтів з відказавшими МоМ парами тертя, і після виключення того, що вони вважали неточним, рекомендував ПЗ СЛ в 4350 клітин / мікролітрі з 100% чутливістю та 95% специфічністю. Автори, однак, повідомили про низькі позитивні прогностичні значення 43% та 39% для ШОЕ та СРП, відповідно, в умовах використання МоМ пари тертя.

Kwon з співавторами показали що ШОЕ та СРП мають обмежене значення в діагностиці ППІ при модульних ніжках з подвійними конусами з доказами корозії, але визнали корисність ШОЕ і СРП у виключенні ППІ [1]. Однак автори продемонстрували, що синовіальні лейкоцити (СЛ) та формула є корисними маркерами для діагностики інфекції. Зокрема, автори продемонстрували чутливість та специфічність відповідно 86% і 80%, коли використовують ПЗ СЛ 730 клітин / мкл. ПЗ ПМН% 65% дало 100% чутливість і 70% специфічності.

Okroj з співавторами в мультицентровому дослідженні оцінювали альфа-дефенсиновий тест для діагностики ППІ в умовах НРМТ. Двадцять шість пацієнтів були оцінені. В одного з 26 (3,8%), були знайдені діагностичні критерії ППІ згідно MSIS. У одного пацієнта з ППІ була метал-поліетиленова пара тертя з корозією конуса під голівкою. Звертає увагу, що було 8 помилково позитивних тестів альфа-дефенсину. Автори: прийшли до висновку, що в умовах НРМТ, альфа-дефенсиновий тест може призвести до високої кількості хибно-позитивних результатів [12]. Незважаючи на те, що точні параметри діагностики ППІ при різних імплант-залежних факторах потребують подальшого з'ясування, з огляду на існуючу

літературу, ми прийшли до висновку, що різні імплант-залежні фактори можуть впливати як на синовіальні, так і на сироваткові маркери в умовах ППІ. Ми наполегливо закликаємо ортопедичне співтовариство бути в курсі впливу типу пари тертя, особливо в процесі встановлення імплантатів з МоМ або потенційної металевої корозії, і розглянути можливість використання комбінації діагностичних тестів разом з мануальним підрахунком клітин, як частини діагностики ППІ.

Автори: *Julio Cesar Palacio Villegas, PeterKay, HamidrezaYazdi*

ЗАПИТАННЯ 7: Що можна зробити з протезом, який впав на підлогу або контактував з нестерильною частиною операційної?

Рекомендація: очищення, повторна стерилізація, і повторне використання протезів або імплантатів що впали у більшості лікарень не дозволяється, і його не слід виконувати. Тільки в надзвичайно рідкісних обставинах, таких як використання індивідуального імплантату, протез, який впав може бути деконтамінований і стерилізований.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодились: 90%, не погодились: 8 %, утримались: 2% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Створення та підтримка асептичного середовища має прямий вплив на результати пацієнтів в цілому та частоту подальших ІОХВ / ППІ зокрема. Один з заходів запобігання ІОХВ є збереження хірургічних інструментів та імплантатів деконтамінованими під час їх використання [1]. Це особливо важливо, коли імплантат, наприклад, суглобний протез, залишається в тілі. Дослідження показали, що лише 100 бактерій, які попадають до хірургічного поля, яке передбачає використання імплантату, достатньо для того, щоб призвести до інфекції [2, 3]. Число бактерій, необхідних для інфікування при відсутності імплантату, було значно вище [4,5]. Таким чином, наявність стороннього матеріалу, такого як імплантат, є сильним фактором ризику для наступних ІОХВ / ППІ [4,5]. Через це надзвичайно важливо забезпечити, щоб протез, який імплантується у суглоби, був повністю стерильним та позбавлений будь-яких бактерій [6].

Існують суворі нормативні вимоги до стерилізації імплантатів, що зазвичай є останнім кроком у виробництві цих протезів [7]. Більшість виробників використовують гамма-випромінювання з високою дозою для досягнення необхідної стерильності імплантатів, виготовлених для застосування в людей [6]. Таким чином, вважається, що імплантати відкриваються з їх упаковки абсолютно стерильними. Випадання імплантату на підлогу призводить до забруднення імплантату мікроорганізмами, які потенційно можуть призвести до інфекції. Стерилізація імплантатів, що впали у лікарні за допомогою автоклава не відповідає нормативним вимогам і, ймовірно, призводить до наявності залишкових бактерій або їх клітинних стінок «екзотоксинів» [8]. Таким чином, ця практика не вважається прийнятною лікарнями та місцевими органами охорони здоров'я.

Різні способи стерилізації, такі як пар, сухе тепло, етиленоксид, формальдегід або іонізуюче випромінювання, призводять до різного впливу на поверхню

біоматеріалу та їх подальшої поведінки in vivo [9]. Титан (Ti) широко використовувався як матеріал імплантату через його біосумісність та чудову корозійну стійкість. З метою посилення остеоінтеграції стоматологічних та ортопедичних імплантатів з титану було проведено багато стратегій модифікації поверхні, зосереджуючись на важливій ролі властивостей поверхні біоматеріалу. [6]

Annunziata з співавторами оцінювали ефекти впливу аргонової плазми на різні поверхні титанових імплантатів, які попередньо витримувались in vitro для бактеріального забруднення. Вони виявили, що аргонові плазмові технології можуть бути ефективно використані для попередньої дезактивації / стерилізації попередньо забруднених поверхонь титанових імплантатів [7], проте вони не оцінювали будь-який можливий несприятливий вплив методу стерилізації на характеристики імплантатів. Парк і др. оцінювали ефект очищення та стерилізації на властивості поверхні титанових імплантатів та на клітинну відповідь. У їх дослідженні використовувались різні методи стерилізації титану, що включали автоклав, гамма-опромінення, кисневу плазму та ультрафіолет [6]. Дослідження показало, що повторне очищення та стерилізація імплантатів з титану призвело до пошкоджень поверхні, які могли потенційно впливати на остеоінтеграцію поверхні та іншу біологічну поведінку біоматеріалів in vivo.

На підставі останнього дослідження ми прийшли до висновку, що повторна стерилізація компонентів що впали в госпітальних умовах може призвести до шкідливих змін поверхні біоматериалу використовуваного імплантату та негативно вплинути на in vivo-поведінку імплантату. Таким чином, коли це можливо, новий імплантат повинен використовуватися для заміни імплантату що впав. Якщо це не представляється можливим, імплантат що впав потрібно обробляти дуже ретельно, щоб видалити всі потенційні мікроорганізми на поверхні [10]. Це може включати хімічне очищення імплантату бактерицидними агентами, такими як хлоргексидин або повідон-йод. Метою очищення є видалення або зменшення видимих забруднень крові, білків та дебриса [11]. Щоб повторно стерилізувати імплантат, він повинен оброблятись гарячим паром, оскільки метод опромінення для стерилізації недоступний у лікарнях. Флеш-стерилізація не рекомендується [1]. Рану слід також багатократно зрошувати антисептичним розчином, таким як водний повідон-йод, перед використанням імплантату що впав.

1.7. Післяопераційні питання

Автори: *John O'Byrne, Sean Flynn*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи повинні пацієнти з целюлітом після загальної суглобової артропластики лікувати антибактеріальною терапією?

Рекомендація: Так. При виключенні ППІ цілком обґрунтовано лікувати пацієнтів, що мають целюліт, емпіричними антибіотиками.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодились: 94%, не погодились: 4 %, утримались: 3% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Більша частина літератури, що стосується інфекційних післяопераційних ускладнень, пов'язана з глибокою періпротезною інфекцією (ППІ). післяопераційний целюліт є рідкісним, але реальним ускладненням, яке може виникнути після артропластики. Турбота про целюліт полягає в тому, що поверхнева інфекція може поширюватися на більш глибокі тканини, включаючи протезований суглоб. Таким чином, наявність целюліту у пацієнтів з протезованими суглобами вважається серйозною проблемою. Вся література, що стосується лікування поверхневих інфекцій, стосується ендопротезування стегна та коліна. Багато досліджень у цій галузі складаються з нерандомізованих, ретроспективних досліджень. Більша частина літератури, що стосується ІОХВ в ендопротезуванні має епідеміологічний характер, основну увагу приділено захворюваності та факторам ризику, а не лікуванню та наслідкам. Можливо, відображаючи діагностичну дилему перед лікарями, в літературі з'являється багато неоднорідності, щодо визначення діагнозу «целюліт» проти запалення і проти поверхневої ІОХВ .

Найбільший проспективно зібраний набір даних стосовно поверхневої раньової інфекції був описаний Guirro з співавторами в іспанській когорті після тотального ендопротезування колінного суглоба (ТЕКС) [1,2]. Вони виділяють 45 випадків поверхневої раньової інфекції у більшій серії із 3000 суглобів з 6-річним спостереженням, без будь-яких ознак повторення інфекції або прогресування глибокої періпротезної інфекції. Слід відмітити, що 6 (13,3%) цих пацієнтів також потребували хірургічного лікування у формі іригації та дебридменту на додаток до антибіотикотерапії. Цікаво, що три з цих пацієнтів пізніше потребували ревізійної артропластики з приводу неінфекційних причин. Поява еритематозної, ерізепелоподібної маніфестації після ТЕКшС описана в двох публікаціях [3,4]. Усього 17 пацієнтів в обох публікаціях були описані як успішно ліковані антибіотиками з приводу еритематозного висипання навколо розрізу та в сідничні ділянці. Не було жодних доказів глибокої інфекції в подальшому спостережені.

Walls з співавторами описує серію випадків ІОХВ з метицилін-резистентним Staphylococcus aureus після первинного ТЕКшС [5]. З 1790 суглобів, оперованих протягом п'яти років, 18 (1%) були описані як такі, що мали ІОХВ викликану метицилін-резистентним Staphylococcus aureus (MRSA). Шість з цих вісімнадцяти були визначені як поверхневі інфекції. П'ять успішно лікувалися антибіотиками, тоді як один пацієнт повернувся через сім місяців з глибокою інфекцією.

Інша серія, описана у відношенні ТЕКшС, була опублікована Manian та ін. [6] Зауважимо, що це була ретроспективна серія випадків, яка оцінює пацієнтів після артропластики, що мають будь-яку форму бактеріальної інфекції м'яких тканин або шкіри нижньої кінцівки. Цікаво, що в середньому через 65 місяців після операції пацієнти статистично частіше зустрічалися з целюлітом в оперованих кінцівках, ніж в контрлатеральних. Вони не визначали результатів лікування.

З цієї дискусії ясно, що у літературі спостерігається помітна неоднорідність щодо застосування антибіотиків у пацієнтів з целюлітом після ендопротезування. Без чіткого консенсусу щодо визначення діагнозу, і на додаток — безлічі методологій дослідження, ці дані не піддаються метааналізу. Щоб визначити більш

вагомий консенсус щодо цього питання, рекомендуються подальші проспективні рандомізовані дослідження.

За відсутності таких досліджень та доказів ми вважаємо, що целюліт є серйозною подією у пацієнтів з протезованим суглобом і вимагає лікування. Проте віддиференціювати целюліт або поверхневу інфекцію від ППІ в більшості хворих є важким завданням. Оскільки відсутність діагнозу ППІ може призводити до субоптимальних результатів для пацієнтів, тому що вони, як правило, не піддаються лікуванню лише антибіотиками, ми рекомендуємо будь-якому пацієнту, який має целюліт або поверхневу інфекцію, провести аналіз на ППІ, який може включати в себе аспірацію суглоба, щоб виключити ППІ перед емпіричним лікуванням антибіотиками.

Автори: *Nicolaas Budhiparama,Tricia Bravo, H. Hidayat, I. Lumban Gaol, N.N.Ifran, D.N. Utomo.*

ЗАПИТАННЯ 2: чи пов'язана колоноскопія або езофагогастро-дуоденоскопія, яка проводиться після тотального ендопротезування суглобів з підвищеним ризиком розвитку ІОХВ / ППІ? Якщо так, то чи знижує цей ризик антибіотикопрофілактика перед проведенням колоноскопії або езофагогастродуоденоскопії після тотального ендопротезування суглобів?

Рекомендація: Колоноскопія та езофагогастродуоденоскопія можуть спричинити тимчасову бактеріємію, хоча докази обмежені на підтримку її асоціації з ризиком виникнення ІОХВ / ППІ. Не існує жодних доказів того, що введення антибіотиків перед ендоскопічними процедурами знижує ризик розвитку ІОХВ / ППІ, і цю практику слід уникати. Подальші дослідження необхідні для того, щоб з'ясувати, чи ця практика може бути корисною для окремих пацієнтів з високим ступенем ризику.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодились: 84%, не погодились: 13 %, утримались: 3% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Перехідна бактеріємія може виникати при багатьох процедурах, включаючи маніпуляції з пародонту, клізми барію та процедури, що проводяться в шлунково-кишковому (ШК) та сечостатевому (СС) трактах. Ендоскопічні процедури, включаючи колоноскопію та езофаго-гастродуоденоскопію (ЕГДС), часто пов'язані з перехідною бактеріємією [1-5]. За даними стандартної колоноскопії частота бактеріємії становила від 0 до 5% [6]. Частота бактеріємії збільшується, коли ендоскопія супроводжується інструментальними прийомами та маніпуляціями з тканинами, такими як біопсія або поліпектомія, а частота бактеріємії відрізняється по процедурі: гнучка сигмоідоскопія 0,5%, колоноскопія 2,2%, ЕГДС 4,2%, перевязування варикозних розширень 8,9%, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) 11%, варикозна склеротерапія 15,4%, дилятація стравоходу 22,8% [7]. Інше дослідження показало аналогічні результати з найвищими

показниками бактеріемії, що виникають при розширенні стриктур стравоходу та склеротерапії варикозів стравоходу (наближається до 45%) [2].

Хоча визнається, що транзиторна бактеріемія спостерігається після ендоскопічних процедур ШКТ, одне і те ж явище трапляється часто під час рутинної повсякденної діяльності, часто з показниками, що перевищують показники, пов'язані з ендоскопією. ЕГДС з дилатацією була пов'язана з тимчасовою частотою бактеріемії від 12 до 22% [7,8], тоді як чищення зубів щіткою і міжзубних проміжків флосами пов'язане з частотою бактеріемії від 20 до 68%. Навіть рутинні заходи, такі як жування, були пов'язані з частотою бактеріемії від 7 до 51% [9]. Такі високі показники в порівнянні з відносно низькою частотою бактеріемії у пацієнтів, які проходять ендоскопічні процедури в ШКТ, є обґрунтуванням для Американського товариства з гастроінтестинальної ендоскопії (ASGE) стверджувати, що рутинна антибіотикиопрофілактика перед ендоскопічними процедурами у пацієнтів з ортопедичними імплантатами не потрібна [10]. Немає достатніх даних для підтримки підвищеного ризику виникнення ІОХВ / ППІ від колоноскопії або езофагогастродуоденоскопії. Існує одно проспективне одноцентрове випадок-контроль дослідження, проведена Coelho-Prabhu та ін., які виявили можливий підвищений ризик ППІ в пацієнтів, які проходять ЕГДС з біопсією (ВШ = 3, 95% ДІ: 1,1-7) [4]. Випадки були визначені як дорослі пацієнти, госпіталізовані з приводу ППІ кульшового або колінного суглобів між 2001 і 2006 роками. Контролем були дорослі з ендопротезуванням кульшового або колінного суглобів без діагнозу ППІ, які поступили протягом цього періоду. Було 339 випадків ППІ та 339 випадків контролю. Первинні результати вимірювались відношенням шансів (ВШ) ППІ після ендоскопічної процедури, проведеної протягом останніх 2 років. Процедури включали гнучку сигмоідоскопію, розширення стравоходу та ЕГДС і колоноскопію як з біопсією, так і без неї. В цілому, було 21% випадків з пацієнтами, які пройшли процедуру проти 24% серед контрольної груп. Серед процедур було встановлено, що тільки ЕГДС з біопсією має значний зв'язок з ППІ. ЕГДС з біопсією траплялося у 19 (6%) випадках та 8 (2%) контрольних (ВШ 2,8). Після регулювання різних факторів ризику ВШ для ППІ після ЕГДС з біопсією становило 3,8 (95% ДІ: 1,5-9,7). Серед випадків ППІ не було суттєвої різниці у мікробіології ППІ між групою, яка пройшла ендоскопію, і групою, яка цього не робила. Обидві групи мали коагулазо-негативні стафілококи та *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), які є найпоширенішими організмами, тоді як бактерії, що колонізували травний тракт, становили лише 17% ППІ в обох групах.

Інше дослідження виконали Ainscow та ін. Вони проспективно вивчили 1000 пацієнтів, які перенесли 1112 ендопротезувань кульшового або колінного суглобів за понад 6 років [11]. Цим пацієнтам не рекомендували проводити антибіотикопрофілактику для подальших стоматологічних або хірургічних процедур. Всього 224 були піддані стоматологічним або хірургічним процедурам. У досліджуваному періоді виникли лише 3 випадки гематогенної інфекції, у всіх випадках джерелом інфекції була шкіра або м'які тканини[11].

На додаток до вищевикладеного, у літературі описано лише чотири випадки захворювання, що описують ППІ, яка розвинулась протягом 12 годин до 2 тижнів після ендоскопічної процедури [12-15]. Бактеріальні збудники, які, як вважають, гематогенно поширилися на протезований суглоб у цих випадках включали *Streptococcus milleri, Streptococcus* групи B, *Listeria monocytogenes* та *Serratia*

marcescens. Примітно, що ці доповіді про випадки захворювання були опубліковані в період з 1990 по 2003 рік, коли ортопедична та гастроентерологічна практика відрізнялася від поточної практики в 2018 році.

Огляд не має клінічних даних про те, що антибіотикопрофілактика знижує ризик розвитку ІОХВ / ППІ після колоноскопії або ЕГДС. Перш ніж прийняти рішення про проведення антибіотикопрофілактики, клініцисти повинні оцінювати кожного пацієнта індивідуально, виходячи з факторів ризику та типу процедури, а також збалансувати переваги антибіотикопрофілактики з ризиком підвищення резистентності до бактерій, несприятливих побічних ефектів та взаємодій ліків.

Розділ 2. Діагностика

2.1. Визначення термінів

Автори: *Noam Shohat, Thomas Bauer, Martin Buttaro, Barry Brause, Nicolaas Budhiparma, James Cashman, Craig J.Della Valle, Lorenzo Drago, Thorsten Gehrke, Luiz S. Marcelino Gomes, Karan Goswami, Fares Haddad, NilsP. Hailer, Seung Beom Han, Carlos Higuera, Yutaka Inaba, Jean-Yves Jenny, Per Kjaersgaard-Andersen, Mel Lee, Adolfo Llinбs, Alex Mclaren, Konstantinos Malizos,Michael Mont,Rhidian Morgan Jones, Sandra Nelson, Javad Parvizi, Patricia Peel, Salvador Rivero-Boschert, Carlo Romano, John Segreti, Alex Soriano, Ricardo Sousa, Mark Spanghel, Bryan Springer, Timothy L. Tan, Aaron Tande, RashidTikhilov, Ibrahim Tuncay, Heinz Winkler, Eivind Witso, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Simon Young, Xianlong Zhang, Yixin Zhou, Wer Zimmerli.*

ЗАПИТАННЯ 1: Яке визначення періпротезної інфекції (ППІ) колінного та кульшового суглобів? Чи можна використовувати ті ж критерії для обох суглобів?

Рекомендація: Див. Мал. 1: запропоновані критерії ICM 2018 для ППІ

Великі критерії (принаймні один з наступних)	**Рішення**
Два позитивних посіви одного і того ж організму за допомогою стандартних методів вирощування культури	Інфекція
Нориця з доведеним зв'язком з суглобом або візуалізацією протеза	

Малі критерії	**Порогові значення**		Бали	**Рішення**
	Гостра	**Хронічна**		
СРП крові (mg/L) або D-дімер (ug/L)	100 невідомо	10 860	2	Комбінація інтраопераційних та після операційних балів: ≥6 — інфекція€ 3-5 — сумнівно <3 — не має інфекції
ШОЕ (мм/год)	Не має значення	30	1	
Синовіальні лейкоцити (кл/мкл) або Лейкоцитєстераза або Позитивний альфа-дефенсин (signal/cutoff)	10000 ++ 1,0	3000 ++ 1,0	3	
% синовіальних ПМН	90	70		
Одиничний позитивний посів			2	
Позитивна гістологія			3	
Інтраопераційно гнійний вмістҐ			3	

* — цей критерій не був дійсний при гострих інфекціях. Ґ- не має ролі у підозрі на несприятливу локальну реакцію тканин. Є-враховується додаткова молекулярна діагностика, така як Next-Generation Sequencing

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодились: 68%, не погодились: 28%, утримались: 4% (надмірна більшість, слабкий консенсус).

Обгрунтування

Запровадження в 2011 році критеріїв ППІ розробленних MSIS (Musculoskeletal Infection Society), які пізніше були змінені на консенсусному засіданні в 2013 році, призвело до значного поліпшення впевненості в діагностиці та дослідницькій співпраці [1]. Останніми роками численні сироваткові та синовіальні маркери були оцінені та стали широко доступними [2-14]. Більш того, публікації останніх років демонструють різну чутливість та специфічність для різних тестів [4,14], і підкреслюють значення високої передтестової ймовірності в загальному діагнозі [9,15,16]. Ці досягнення у галузі вимагають модифікації існуючих діагностичних критеріїв до доказової бази.

В останньому багатоцентровому дослідженні [17] ми запропонували нове визначення, враховуючи відносну та кількісну вагу встановлених, а також нових маркерів [7,9,11]. Нові діагностичні критерії також враховують хронічність та інвазивність діагностичних тестів, що робить передопераційну діагностику інфекції легшою порівняно з попередніми визначеннями. Використовуючи поетапний підхід до розробки сучасних критеріїв, які базувались на чинному гайдлайні AAOS [18], ми змогли надати відносну вагу для кожного діагностичного маркера / знаходження. Порогове значення для інфекції комбінованого балу визначали таким чином, щоб залишити мінімум хибно-позитивних результатів (порогові значення для інфікування), а також зменшити хибно-негативні (порогові значення для неінфікованих). Виконавши це поступовим способом, ми змогли максимізувати чутливість на ранніх стадіях обробки (щоб уникнути гіподіагностики), а також максимізувати специфічність пізніх стадій (щоб уникнути гіпердіагностики).

Це запропоноване визначення показало високий рівень продуктивності за допомогою незалежної багатоцентрової когорти для перевірки та підвищення ефективності в порівнянні з попередніми визначеннями MSIS та ICM. Нові критерії продемонстрували чутливість 97,7% порівняно з MSIS (79,3%) та визначенням ICM (86,9%) з аналогічною специфічністю 99,5%. Це також дозволило досягти більш раннього діагнозу порівняно з попередніми критеріями, оскільки більше 80 % випадків ППІ з використанням нового визначення були діагностовані до операції. Це підвищило важливість пункції суглоба до операції та підтримало його, щоб стати наріжним каменем діагностики ППІ. Іншим нововведенням даного визначення є представлення пацієнтів, в яких діагноз невизначений. Ці пацієнти часто зустрічаються в клінічній практиці та представляють справжню діагностичну проблему. Вказівка на цю унікальну групу або «сіру зону» пацієнтів підвищує обізнаність як в клінічній практиці, так і в необхідності подальших досліджень, орієнтованих на цю когорту.

Міжнародна консенсусна нарад: дискусія та суперечки.

Критерій був переглянутий та змінений групою визнаних міжнародних експертів, які також були делегатами Міжнародної консенсусної наради. Це

запитання та запропонований критерій широко обговорювались та дебатувались під час Міжнародного консенсусу та досягнули лише слабкого консенсусу, з 28% не згодних з цим. Ми хотіли б вказати на деякі важливі роз'яснення та суперечки, які були підняті під час зустрічі:

1. Запропоноване визначення було розроблено та затверджено в групі з хронічними ППІ. У це дослідження не були виключені пацієнти з гострими ППІ та гострими гематогенними ППІ (з симптомами менш як 6 тижнів), оскільки ми не змогли визначити належну для них контрольну групу. Контрольною групою для гострих інфекцій стануть пацієнти після ендопротезування, що проходять дослідження сироватки та синовіальної рідини, проте, як доведено, вони не інфіковані, виділення і визначення цієї контрольної групи утруднене і рідке. В літературі були запропоновані різні порогові значення для гострих інфекцій, і ми використовували попередні порогові значення ICM для використовуваних параметрів. Хоча ми вважаємо, що ці нові критерії повинні застосовуватися також для гострих та гострих гематогенних інфекцій, система оцінки і запропоновані порогові значення вимагають подальшої валідації для цієї конкретної групи населення.

2. Запропоновані критерії можуть призвести до недостатньої діагностики менш відкритих інфекцій. Визначення ППІ на основі великих критеріїв для розробки системи оцінки може вплинути на порогові значення різних маркерів і має потенціал для недооцінки більш відкритих інфекцій. Як сказано, 30% когорти, використовуваної для розробки системи оцінки, мали коагулазонегативний стафілокок (CoNS), який не вважається причиною серйозної імунної відповіді. Крім того, ми перевірили систему оцінок на зовнішній когорті інфікованих та неінфікованих пацієнтів, незалежно від будь-яких попередніх критеріїв. У цій групі пацієнтів було багато негативних посівів, а також так званих «низьковірулентних інфекцій», і нові критерії демонстрували високу чутливість 97,7%. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на перевірку корисності нового визначення в більш відкритих інфекціях.

3. Згідно з поточним визначенням, decision tree індекс (Gini) був використаний для визначення порогів для різних оцінюваних маркерів, що забезпечило максимальну чутливість та специфічність для кожного маркера. Коли ці пороги були подібними до попереднього визначення ICM, ми використовували попередній, щоб полегшити його реалізацію. Слід зазначити, що в літературі були запропоновані різні пороги, які можуть відрізнятись від пропонованих тут. Ці відмінності можуть бути пов'язані з тим, що ми хотіли максимізувати чутливість на ранніх етапах обробки та максимізувати специфічність на більш розвинутих стадіях.

4. Нові діагностичні критерії були спочатку підтверджені на пацієнтах з 3-х основних ортопедичних інститутів США. Крім того, з моменту свого введення на початку цього року, критерії були підтверджені у пацієнтів, які лікувалися в Японії та Бразилії, а також 84 пацієнти з усього світу, використовуючи призначений чатбот. Вони потребують подальшого тестування та перевірки великого обсягу. Вони повинні бути додатково тестовані та затверджені в великих центрах за межами США, щоб оцінити, чи є попередні висновки, наведені вище, дійсно точні.

5. Деякі делегати піднімали запитання про те, що альфа-дефенсин є дорогим тестом, який не повинен виконуватися на регулярній основі. Ми хотіли б підкреслити, що сучасна система підрахунку балів не розроблена або не призначена

для використання в якості керівництва, які тести повинні бути замовлені; скоріше, цей тест слід використовувати як інструмент для діагностики, коли вже існує панель тестів. Не всі тести потрібно використовувати для цього запропонованого визначення, і передопераційний діагноз може бути поставлений без потреби в результатах отриманих під час операції. Для подальшого уточнення цієї проблеми ми об'єднали 2 таблиці з оригінальних критеріїв (розділяючи передопераційні та інтраопераційні дані) в одну таблицю.

6. У даному дослідженні ми використовували звичайні культури для діагностики та визначення позитивного росту. Ми не користувалися ультразвуком або новітніми методами, такими як Next Generation Sequencing. Більш чутливі методи мікробіологічного дослідження, ймовірно, показують потенційну інфекцію за відсутності підвищення сироваткових та / або синовіальних маркерів. Оскільки ці нові способи ізоляції організмів стають більш поширеними, знову запропоновані критерії повинні ще раз підтверджуватися.

7. Пропоноване визначення було розроблено та затверджено для кульшового та колінного суглобів. Хоча в кількох публікаціях відзначено відмінності в порогах для синовіальних маркерів при ППІ кульшового та колінного суглобів, ми вважаємо, що відмінності незначні. Таким чином, нове визначення не робило різниці між ППІ кульшового та колінного суглобів. Незважаючи на це, в майбутніх дослідженнях слід вивчити таку потенціальну різницю між цими двома суглобами.

8. Інші маркери, такі як сироватковий D-димер, недостатньо вивчені, і в нас не було достатньо даних для аналізу нових маркерів та їх включення до визначення — необхідна додаткова робота, щоб ще більше підтвердити свою роль у діагностиці ППІ. Крім того, їхня роль і порогові значення в діагностиці гострих ПІІ все ще залишаються невідомими.

9. У хворих з несприятливими місцевими тканинними реакціями, кристалічними артропатіями, загостренням запалення на тлі ендопротезу, інфекціями з повільно зростаючими організмами та в пацієнтів під час лікування антибіотиками запропоновані критерії можуть бути неточними.

10. Можливі інші ситуації, коли пацієнт інфікований та не відповідає діагностичним критеріям, і навпаки. Клінічне мислення повинно залишатись і спрямовувати лікаря при лікуванні пацієнта.

Автори: *Douglas Dennis, Ali Parsa, Jose Ricardo Pecora*

ЗАПИТАННЯ 2: Яке визначення септичного артриту в нативному колінному суглобі?

Рекомендація: септичний артрит нативного колінного суглоба — це клінічний діагноз, доповнений відповідними лабораторними даними. Ознаки септичного артриту включають біль, випот, обмежений діапазон руху та локальну гіпертермію. Підвищені серологічні запальні маркери, зокрема, С-реактивний білок (СРБ), кількість синовиальних лейкоцитів (50 000 клітин / мм3), відсоток поліморфноядерних (ПМН) клітин (> 90%) та наявність гною в синовіальній рідині вказують на високу ймовірність септичного артриту.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодились: 92%, не погодились: 7 %, утримались: 1% (одноголосно, найвищий консенсус).

Обгрунтування

Септичний артрит нативного колінного суглоба класично представляє біль, випот та обмежений діапазон рухів. Такий діагноз не може бути встановлений лише на основі лабораторних даних при інфекціях, що виникають при наявності негативного посіву, і відсутні при наявності помітно підвищеної кількості СЛ [1]. Частота місцевого септичного артриту колінного суглоба зростає, а основні побоювання щодо серйозних медичних ускладнень і смертності зберігаються [2]. Найбільш надійна інформація щодо діагностики лабораторних даних для септичного артриту доступна для педіатричного кульшового суглоба [3,4]. Проте такі високоякісні, алгоритмічно передбачувані дані бракують для дорослого колінного суглоба.

Септичний артрит у коліні залишається складним діагнозом через схожість з іншими суб'єктами в клінічному проявлені та неоднозначними лабораторними результатами. Клінічне уявлення залишається основою діагностики, але його слід доповнити відповідними лабораторними даними. Необхідно отримати скринінг протизапальних маркерів, особливо СРБ, і завжди слід зберігати підозри на інфекцію, щоб уникнути відсутності діагнозу. Аспірація коліна повинна бути завершена до введення антибіотиків, коли клінічно доцільно підвищити діагностичну точність. Кількість синовіальних клітин більше ніж 50000 клітин / мм3 і / або відсоток поліморфноядерних клітин (ПМН) більше 90% свідчить про високу вірогідність септичного артриту [5].

Лабораторні дані, коли існують клінічні підозри щодо септичного артриту, включають швидкість осідання еритроцитів та С-реактивний білок (СРБ). Проте, при відсутності специфіки, показано, що рівень СРБ вище 10,5 мг / дл, демонструє високу кореляцію з септичним артритом оперованого суглоба в відповідному клінічному сценарії [6]. Дослідження, проведене Hugle та ін., також показує, що прокальцитонін (ПКТ) є корисним для встановлення наявності інфекції, і може мати чудову чутливість і специфічність, ніж СРБ, при виявленні септичного артриту [7].

Аспірація є ключовою частиною при оцінці можливості місцевого септичного артриту коліна. Численні дослідження та мета-аналіз показали, що вищий показник СЛ більш ймовірно репрезентує інфекцію [8] та більший відсоток поліморфноядерних нейтрофілів (> 90%), добре прогнозує септичний артрит [5]. Традиційне вчення стверджує, що кількість клітин можна розділити на не запальні, запальні та інфекційні, що відповідають 0-1000 клітин / мм3, 2000 до 50 000 і> 50 000, відповідно. Проте, одне дослідження показало лише 64% чутливості при застосуванні цього порогового значення лейкоцитів, причому приблизно третина пацієнтів з септичним артритом мали кількість клітин нижче 50 000 [9]. Отже, інфекція також може бути присутня при зниженні кількості клітин, а прискіпливе дослідження синовіальної рідини може бути таким ж цінним, як і кількість клітин при визначенні інфекційної природи випоту [10, 11]. Зокрема, кількість СЛ більше 50 000 і відсоток поліморфноядерних нейтрофілів більше 90% адекватно підтримують ідентифікацію септичного артриту при очікуванні результатів посіву [5].

Хибно-позитивні результати при аспірації нативного колінного суглоба є рідкісним, якщо це робиться за умов правильної техніки. Дженнінгс та ін.

продемонстрували рівень хибно-позитивних результатів 0% з 166 колін у їхніх серіях використовуючи відповідну стерильну техніку [12]. Тому позитивні культури, отримані з використанням такої методики, повинні викликати тривогу з високою вірогідністю реальної інфекції. Hindle та ін., продемонстрували, що призначення антибіотиків до отримання аспірації зменшує врожайність посіва та зменшує його точність від 79 до 28%, і повино бути уникнуто, якщо це можливо. [13]. З наявної літератури можна припустити, що стафілококові штами є найбільш поширеними збудниками для септичного артриту коліна у дорослої людини, а потім — інші грампозитивні кокки та грамнегативні бацили [2,14]. Проте септичний артрит може бути викликаний іншими нетиповими організмами, і це слід пам'ятати при дослідженні пацієнтів з підозрою на септичний артрит.

Тест лейкоцитарної естерази (ЛЕ) широко використовується для діагностики інфекцій в різних органах [15]. У недавньому проспективному дослідженні 27 випадків гострого моноартриту великих суглобів Gautam та ін. повідомили про 100% чутливість лейкоцитарної естерази в діагностиці септичного артриту, коли +2 вважалося індикативним для позитивного результату. Позитивне прогностичне значення в їх серії становило 94%, і тільки один синовіальний зразок був позитивний з лейкоцитарною естеразою, незважаючи на негативні результати посіву. Вони дійшли висновку, що цей тест може ефективно диференціювати інші етіології запального гострого артриту від септичного артриту [6]. В іншому дослідженні виконаному Ceja-Picazo та ін. отримані майже ідентичні висновки та підтримано використання ЛЕ тесту при дослідженні пацієнтів з болючим коліном та підозрою на септичний артрит, оскільки він міг диференціювати остеоартрит від інфікованого колінного суглоба [16].

Роль молекулярних методів, таких як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), раніше досліджувалась в діагностиці септичного артриту. Дослідження показали, що ПЛР можуть не надавати додаткових даних до бактеріологічного дослідження цих пацієнтів [17]. Однак, оскільки час минає і технологія поліпшилася, молекулярні методи, ймовірно, відіграватимуть критичну роль у діагностиці ортопедичних інфекцій загалом та зокрема септичного артриту [18,19]. Новітні молекулярні методи, такі як next generation sequencing (NGS), через швидке зниження витрат на секвенування ДНК, ймовірно, стануть ще більш вигідними при дослідженні пацієнтів з ортопедичними інфекціями. Ці випробування призведуть до помітного зменшення часу для діагностування стану та ізоляції причинного організму.

Автори: *Konstantinos Malizos, Georgios Komnos, Antonios Koutalos*

ЗАПИТАННЯ 3: Як можна диференціювати поверхневу ІОХВ від глибокої ІОХВ (тобто, періпротезної інфекції)?

Рекомендація: Не існує жодного об'єктивного клінічного теста або метода зображення, встановленого для диференціювання поверхневої ІОХВ від глибокої ІОХВ, або ППІ. Ми рекомендуємо, що клінічна оцінка з настороженістю до ППІ та ранняя пункція суглоба повинні керувати рішенням.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодились — 96%, не погодились — 3%, утримались — 1% (одностайний, найсильніший консенсус).

Обгрунтування

ІОХВ — це інфекції на ділянці розрізу, що виникають протягом 30 днів після операції, або протягом одного року, якщо імплантати залишаються в організмі. [1,2]. Визначення, яке широко використовується для ІОХВ , було визначено критеріями Центру контролю захворювань (CDC) у 1999 році [1]. Вони, як правило, підрозділяються на поверхневі інфекції розрізу, глибокі інфекції розрізу, та інфекції органа / порожнини [2,3]. Parvizi та ін. запропонували нове (2018) визначення ППІ [4]. Це визначення основане на підрахунку балів оновило попереднє [5] та є заснованим на доказах з застосуванням зовнішньо-валідованих критеріїв.

Порівнюючи вищезгадані визначення видно, що критерії CDC для діагностики ІОХВ, в основному, базуються на клінічних оцінках та результатах гістопатології, тоді як критерії діагностики ППІ окрім цього містять і лабораторні результати. Не існує клінічної, лабораторної чи візуалізуючої методики, яка б надійно дозволила диференціювати між ІОХВ та ППІ і навіть між трьома різними типами ІОХВ. Крім того, діагностичні критерії поверхневих ІОХВ, такі як болючість, почервоніння, локалізований набряк та місцеве гіпертермія, мають низьку достовірність [6]. У визначенні CDC, висока температура вище 38,0 °C вважається клінічною ознакою глибокої інфекції розрізу [2]. Також існують інші системи оцінювання рани, такі, як ASEPSIS (Additional treatment, the presence of Serous discharge, Erythema, Purulent exudate, and Separation of the deep tissues, the Isolation of bacteria, and the duration of inpatient Stay). Проте ні визначення CDC, ні ASEPSIS не можуть відиференціювати поверхневі форми ІОХВ від глибоких [7]. На додаток, невелике дослідження колінного суглоба продемонструвало клінічну шкалу оцінки рани з поверхневими інфекціями (SWAS), в якій останні мали меншу оцінку ніж рани з глибокою інфекцією [8]. Незважаючи на цю знахідку, спостережувана різниця не була статистично значущою [8].

Ми можемо припустити, що ППІ являють собою глибоку інфекцію розріза або органа, а згодом, ми можемо спробувати диференціювати поверхневі ІОХВ від ІОХВ органа чи порожнини при ендопротезуванні. Робоча група Консультативної комісії з регулювання практики контролю за інфекціями в галузі охорони здоров'я (HICPAC) завершила комплексний огляд визначення ІОХВ Національної мережі безпеки здоров'я (NHSN) у 2011 та 2012 роках. Вони підтримали прийняття визначення ППІ Міжнародної консенсусної наради як ІОХВ органа чи порожнини при ендопротезуванні колінного та кульшового суглоба. [9].

Рана що сочиться після ендопротезування може бути або результатом гематоми, сероми, некрозом жиру або ознакою глибокої інфекції, а також може бути фактором ризику для ППІ (ВШ 35,9; 95% ДІ, 8,3-154,6) [10,11]. Рани, які довго підтікають можуть бути забруднені та спричинити глибоку інфекцію [12-14]. Ці знання змусили ICM 2013 запропонувати хірургічне лікування рани, яка тече протягом 5 днів після первинної процедури [15]. У огляді Zimmerli було запропоновано, що класифікація ІОХВ повинна керувати вибором оптимального хірургічного лікування [16]. Інфекція, що виникла протягом одного місяця після інвазивної процедури, такої як ендопротезування або артроцентез, була класифікована, як рання післяопераційна ППІ [16]. Гостра гематогенна ППІ виникає після неускладненого післяопераційного періоду з симптомами тривалістю три тижні або менше [16]. Хронічний ППІ визначається як інфекція, симптоми якої зберігаються протягом більше трьох тижнів, або як ІОХВ, яка діагностується пізніше, ніж

через місяць після імплантації [16]. Ранні постінтервенційні та гострі гематогенні ППІ, як правило, можна лікувати за допомогою імплантат-зберігаючих методик, проте хронічні ППІ вимагають видалення протезу через утворення біоплівки [16].

Був проведений огляд літератури, в якому не виявлено жодного об'єктивного, неінвазивного клінічного тесту або методу візуалізації, який може віддиференціювати поверхневі форми ІОХВ від глибоких. Незважаючи на те, що в ряді досліджень розглядаються фактори ризику для ІОХВ або ППІ, жоден з них не диференціював ці два стана [9, 17]. Ми рекомендуємо, щоб клінічне мислення та рання пункція суглоба керували прийняттям рішення про проведення ДАІЗ (дебридмент, антибіотик, іррігація та збереження імплантата) або поверхневого дебридмента. Внаслідок руйнівних наслідків ППІ, ми рекомендуємо, щоб хірурги мали не великі показання для виконання процедури ДАІЗ. Хірурги також повинні розрізняти абсцес шва — який має лише мінімальне запалення або виділення з точок швів — і поверхневі та глибокі інфекції. Ця диференціація може допомогти хірургу виконати необхідне втручання. Хворі, у яких глибокий простір не залучений, можуть бути піддані лише поверхневій іригації та дебридменту. На противагу, процедура ДАІЗ є кращою у пацієнтів з глибокими інфекціями.

Автори: *Alexander J. Shope, Aresh Nejad*

ЗАПИТАННЯ 4: Як відрізняти септичний артрит кульшового суглобу від токсичного синовіта.

Рекомендація: В даний час немає єдиного діагностичного тесту чи кроку, який може бути виконаний для того, щоб відрізнити пацієнта з септичним артритом кульшового суглобу від хворого на токсичний синовіт неінвазивно. Хоча були створені алгоритми з метою надання допомоги у прийнятті клінічних рішень, не існує достатніх даних для підтвердження їх узагальнення по всьому населенню, для того, щоб їх можна було повною мірою перевірити, потрібно проведення додаткових досліджень. Клінічне обґрунтування, оцінка і міркування, повинні бути стандартом, за яким лікарі проводять диференціацію між цими патологіями.

Рівень доказовості: обмежений

Підсумки голосування: погодились — 88%, не погодились — 3%, утримались — 91% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування:

Диференціювання септичного артриту та токсичного синовіту — це баланс між потенційним захворюванням та ускладненням не діагностованого інфікованого кульшового суглоба та непотрібними інвазивними процедурами, коли буде достатньо консервативного лікування. Клінічно, у проявляннях кульшового септичного артриту та токсичного синовіту є багато спільного, тому не має жодного тесту який би міг достатньо відрізнити ці два стани [1,2]. Фактично, лабораторні значення можуть бути в межах норми навіть при підтвердженні кульшового септичного артриту [3,4]. В той час коли токсичний синовіт є транзиторним станом, недіагностований та нелікований септичний артрит може призвести до численних руйнівних наслідків, таких, як пошкодження хряща, остеомієліт, остеонекроз та сепсис [5]. Кілька досліджень намагалися ідентифікувати та спростити процедуру діагностики, щоб краще керувати прийняттям клінічних рішень та лікуванням.

Хоча не існує ніякого диференційованого чинника, який можна статистично кількісно оцінити між пацієнтами, хворими на септичний артрит та токсичний синовіт, Kocher та ін. створили клінічний алгоритм на основі чотирьох прогностичних змінних [1,5]. Ці змінні включають нездатність або відмову від перенесення ваги, лихоманки в анамнезі (визначається як оральна температура > 38,5°C), кількість лейкоцитів у сироватці крові більше 12000 клітин на кубічний міліметр (клітини / мм^3) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) більше 40 міліметрів на годину (мм / год) [1]. Це було здійснено ретроспективно, а потім підтверджено пізнішим проспективним дослідженням в одному і тому ж інституті [6]. Їх результати показали прогнозований рівень від <0,2% та 2,0% без будь-яких предикторів і до 99% та 93% при наявності всіх чотирьох предикторів у ретроспективному та проспективному дослідженнях відповідно [1,6]. Подібні ретроспективні дослідження також проводилися в інших установах та включали додаткові діагностичні змінні, такі як С-реактивний білок (СРБ) та радіографічні знахідки [5,7,8]. Caird та ін. виявив, що СРБ був сильнішим предиктором, ніж ШОЕ, і насправді був другим по силі предиктором після оральної температури [5]. Проте, окрім проспективного валідаційного дослідження виконаного Kocher та ін. в одній і тій ж установі результати цієї ініціальної прогнозної моделі не були відтворені у всіх популяціях з таким самим рівнем, що був попередньо описаним.

Інше обмеження на наявні дані полягає в дизайні дослідженні та методі статистичного аналізіа [9]. Систематичний огляд наявної літератури показав, що популяції пацієнтів не відрізнялися достатньо, щоб забезпечити різницю, яка спостерігається в окремих дослідженнях [9]. Розміри вибірки самих досліджень були піддані сумніву і навіть розглядалися як слабкість багатьох інших досліджень при аналізі контрасту між дослідженнями [5, 8-10]. Варіативність доказів показує, що в даний час немає чітких неінвазивних методів для диференціювання септичного артриту та токсичного синовіту. Клініцисти повинні продовжувати користуватися поглибленим мисленням при оцінці пацієнтів з потенційно інфікованими кульшовими суглобами за допомогою алгоритмів, візуалізації та лабораторних досліджень.

Автори: *Luiz S. Marcelino Gomes, Noam Shohat, Sergio S. Zullo, Gilberto A. Pereira.*

ЗАПИТАННЯ 5: Які клінічні проявлення (наприклад, лихоманка, еритема, зниження діапазону рухів) є найбільш чутливими та специфічними для діагностики ППІ?

Рекомендація: болючий протезований суглоб є найбільш чутливим, але найменш специфічним клінічним проявленням при ППІ. Найбільш специфічними ознаками є ознаки залучення глибоких тканин (тобто норицевий хід, гній, абсцес та поширений некроз). Важливо відзначити, що клінічні результати істотно відрізняються залежно від типу залученого суглобу (кульшовий або колінний), а також від термінів маніфестації ППІ (тобто ранньої післяопераційної, гострої гематогенної та хронічної).

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодились — 97%, не погодились — 1%, утримались — 2% (одностайний, найсильніший консенсус).

Клінічні данні виявляються під час першої зустрічі з пацієнтом і можуть бути надзвичайно корисними при оцінці дотестової ймовірності діагностики, а також на подальшій інтерпретації замовлених тестів. Опубліковані роботи, які описують клінічні випадки ППІ, є ретроспективними когортними дослідження, які включали тільки пацієнтів з ППІ без порівняльної асептичної когорти. Більш того, вони повідомляють про випадки ППІ кульшового та колінного суглобів, хронічних та гострих інфекцій загалом. Як наслідок, клінічні знахідки в даний час відіграють обмежену роль у встановлених діагностичних рекомендаціях для ППІ.

Ми провели систематичний огляд, щоб оцінити основні клінічні проявлення, пов'язані з ППІ, та їх діагностичну точність. З 1028 потенційно відповідних цитат, в даний огляд включено 38 статей (4 467 ППІ).

Біль.

Біль є найпоширенішим симптомом при гострій та хронічній ППІ. Саме ця ознака підтверджує подальшу оцінку, щоб виключити ППІ, переважно протягом перших 5 років після операції, коли виникнення асептичного розхитування рідше. Хоча її частота та інтенсивність у гострих умовах вище, біль може бути найбільш поширеним або навіть єдиним симптомом пізніх інфекцій, особливо у випадках хронічної ППІ з низькою вірулентністю. У ранніх післяопераційних ППІ, клінічні ознаки, пов'язані з процесом відновлення від хірургічної травми, можуть маскувати прояв болю, спричиненого інфекційним станом.

Лихоманка.

Лихоманка є неспецифічною та мінливою ознакою, на яку суттєво впливає час після операції. Вона часто присутня при гострих гематогенних інфекціях (75,5%), але її частота при ранніх післяопераційних та пізніх хронічних інфекціях значно нижча (32,5 та 14,0% відповідно). Слід підкреслити, що лихоманка, без фактичного інфекційного стану в інших місцях тіла, є загальною ознакою протягом перших 5 післяопераційних днів, як частина фізіологічного одужання після ендопротезування кульшового або колінного суглобів [1].

Периартикулярне запалення (ефузія / набряк, теплота та еритема).

Ознаки периартикулярного запалення характерні для ППІ, але їх слід враховувати в контексті конкретного суглоба (кульшовий або колінний) та терміну від операції. Колінний суглоб як поверхневий більш підходить для раннього розпізнавання ознак і симптомів запалення. Порівнюючи частоту периартикулярного запалення між інфікованими колінним та кульшовим суглобами, Zajons та ін. [2] виявили рівень 50 та 14% для локального підвищення температури та 75 та 29% для випоту, відповідно. Однак слід зазначити, що локальне підвищення температури навколо коліна може залишатися підвищеним навіть в умовах звичайного відновлення після ТЕКС [3]. Час від операції також впливає на ці ознаки; хронічні ППІ частіше зустрічаються без периартикулярного запалення порівняно з гострими ППІ, і біль може бути єдиною ознакою інфекції у цих хворих.

Поверхневі порушення (затримка загоєння рани, негнійні виділення з рани та розходження країв рани).

Поверхневі розлади, хоча іноді описуються як ознаки та симптоми ППІ, спочатку слід розглядати як порушення загоєння хірургічної рани або прояви поверхневих інфекцій в хірургічних ділянках, тому вони не є діагностичною ознакою, але є фактором ризику розвитку глибоких інфекцій. Таким чином, слід проводити більш суворе спостереження та ранні ревізії, оскільки ці ознаки можуть

супроводжувати ППІ у 44% випадків підтверджених ранніх післяопераційних інфекцій [4-8].

Глибоке залучення (нориця, гній, абсцес та поширений некроз)

Глибоке залучення представляє найвищу специфічність всіх клінічних ознак, пов'язаних з ППІ (тобто, специфічність між 97% і 100%, позитивне прогностичне значення 100% та точність 84,3%) Таким чином, коли вони присутні, вони підтверджують стан основних критеріїв діагностики ППІ [9].

Дисфункція суглоба («тугий» суглоб та зменшений діапазон рухів).

Суглобова дисфункція недообстежена, а її описання широко відрізняються кожного разу. Tande та ін. [10] повідомили про чутливість 20,5% (95% ДІ, 9,3 -36,5) та специфічність 99,0% (95% ДІ, 94,5 -100,0) у вибірці з 39 гострих гематогенних ППІ у порівнянні з 100 неінфікованими особами контрольної групи. Частота приєднання дисфункції при хронічній ППІ в дослідженні Jacobs та ін. [11] досягла 41,7% (25 з 60 ППІ). Tseng та ін. [12] виявили ознаки суглобової дисфункції у 37,3% (22 з 59 ППІ). Примітно, ці дослідження не відділяли ТЕКС від ТЕКшС. Цікаво, що при порівнянні 172 ТЕКшС з 148 ТЕКС з ППІ, Zajons та ін. [2] виявили частоту суглобової дисфункції 74% (128 з 172) в колінах, порівняно з 85% (126 з 148) у кульшових суглобах.

Автори: *Javad Mortazavi, Erik Hansen*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи слід розглядати наявність гнійного вмісту інтраопераційно, як остаточну ознаку ППІ?

Рекомендація: наявність гнійного вмісту інтраопераційно не повинна розглядатися як остаточна ознака ППІ. Визначення гнійного вмісту є суб'єктивним і не є ні чутливим, ні специфічним діагностичним маркером ППІ. Для встановлення гнійного вмісту як діагностичного критерію для ППІ потрібно підтверджене об'єктивне визначення гнійного вмісту, спричиненого інфікуванням.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодились — 75%, не погодились — 23 %, утримались — 3% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Гнійний вміст визначається, як наявність гною навколо ендопротеза, що звичайно вважалось остаточною ознакою ППІ, і багато досліджень використовували внутрішньоопераційний гнійний вміст як єдиний критерій для діагностики ППІ [1-4]. Американське товариство інфекційних захворювань (IDSA) у своїх клінічних практичних настановах по діагностиці та лікуванню інфекції протезованого суглоба вказує на те, що наявність гнійного вмісту без іншої відомої етіології, що пов'зана з протезом, є остаточним доказом ППІ (B-III) [5]. Однак, розглядання гнійного вмісту навколо імплантату як остаточної ознаки інфекції, мабуть, має кілька недоліків.

Перш за все, визначення гнійного вмісту базується на суб'єктивній інтерпретації хірурга. Незважаючи на те, що більшість хірургів можуть погодитися з відвертим гноєм, вони можуть помилятися в трактуванні каламутної рідини як гнійного вмісту. Отже, визначення гнійного вмісту є суб'єктивним, і оцінка та

класифікація того, що являє собою гнійний вміст, базуються на підготовці хірургів, досвіді та інших факторах. Неналежне використання об'єктивних критеріїв для діагностики ППІ показало суттєве збільшення повідомленого рівня інфікування [6,7].

По-друге, наявність гнійно-подібної або мутної синовіальної рідини спостерігається в неінфікованих нативних і протезованих суглобах [8-12]. Мутна жовтувато-біла рідина може представляти багату нейтрофілами рідину, яка розвивається як частина запальної реакції у відповідь на інфекцію [13], але це також можна побачити при неінфекційних проблемах, таких як захворювання кристалічного депонування [14,15]. Незважаючи на те, що сучасні біоматеріали відносно інертні, у деяких пацієнтів все ще можуть виділятися частинки, що провокують запальну реакцію [16]. Крім того, гнійний вміст може існувати у хворих з скомпрометованою метал-металевою парою тертя [8-10] або невдачами через корозію на конусі стегнового компонента [11], що не являє собою ППІ. Крім того, є звіти про відсутність різниці в вигляді періпротезної рідини і тканин між інфікованим невдалим метал-металевим ендопротезуванням і неінфікованим [17,18].

По-третє, було показано, що наявність гнійного вмісту має прийнятну чутливість 0,82 та позитивну прогностичну цінність 0,91, але специфічність і негативна прогностична цінність були надзвичайно низькими (0,32 та 0,17 відповідно). Чутливість цієї ознаки була значно вищою при гострих гематогенних та пізніх ППІ (0,92 та 0,89 відповідно) у порівнянні з ранніми післяопераційними ППІ (0,66) [19], але є ще низькою, щоб бути остаточною ознакою ППІ.

По-четверте, в ранньому післяопераційному періоді синовіальна рідина зазвичай забруднена кров'ю, і оцінка гнійності в цей час є дуже складною [19].

По-п'яте, дослідження показали, що не має кореляції між інтенсивністю системної запальної відповіді та наявністю гнійного вмісту в ураженому суглобі. Alijanpour та ін. [19] не виявили кореляції між рівнями ШОЕ та СРП, а також відсотком синовіальних нейтрофілів та наявністю гною в їхніх серіях з 467 пацієнтів. Однак вони показали зв'язок з середнім числом синовіальних нейтрофілів, що узгоджується з концепцією, що гнійність являє собою місцеву запальну реакцію, що складається з високого числа синовіальних лейкоцитів.

Тому, за відсутності об'єктивного визначення, важко розглядати наявність гнійного вмісту, як просту дихотомічну перемінну. Суб'єктивна думка хірурга щодо перипротетичної рідини може варіюватися залежно від їхнього клінічного враження або занепокоєння щодо наслідків помилкового діагностування ППІ. Крім того, ППІ серйозно впливає на здоров'я та якість життя пацієнтів, оскільки пацієнти можуть піддаватися додатковим хірургічним втручанням та тривалому лікуванню антибіотиками. Тому хірурги повинні бути обережними при застосуванні суб'єктивних критеріїв для ухвалення чи виключення ППІ в підозрюваних пацієнтів.

Автори: *Juan C. Martinez Pastor, Derek Amanatullah, Stuart Goodman, Ester Garcia Oltra, Marta Sabater Martos, Jake A.Mooney*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи пов'язане асептичне розхитування (АР), з недіагностованою періпротезною інфекцією (ППІ)?

Рекомендація: Деякий відсоток асептичного розхитування пов'язаний із негативною культурою інфекції, оскільки до 10% культурально-негативних випадків містять бактерії, які виявляються молекулярними методами. Чи співвідноситься це з недіагностованою інфекцією, що викликає асептичне розхитування, залишається незрозумілим. Розуміння цього запитання обмежується здатністю бактеріальної культури функціонувати як ефективний золотий стандарт для виявлення інфекції. Роль в цьому питанні таких молекулярних методів, як next generation sequencing, повинна бути вивчена.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодились — 90%, не погодились — 8%, утримались — 2% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

розхитування є одним з найбільш поширених показань для ревізійного ендопротезування. Диференціювання між ППІ та асептичним розхитуванням має важливе значення для визначення відповідного лікування. Розхитування вважається асептичним, коли присутні радіографічні або клінічні ознаки розхитування, при відсутності клінічних або лабораторних доказах інфікування. Рентгенографічне визначення розхитування має відмінну специфічність і позитивне прогностичне значення, однак, низьку чутливість і негативне прогностичне значення, тому не може бути використане для виключення розхитування [1].

Існує можливість того, що мікроорганізми живуть на або навколо імплантатів без ознак або симптомів інфекції, що може призвести до розхитування. Кілька проспективних та ретроспективних досліджень підтвердили, що, по крайній мірі, частка випадків з АР пов'язана з більш високими показниками росту бактерій. Опублікований рівень поширеності несподіваних позитивних культур (НПК) при передбачуваному асептичному ревізійному ендопротезуванні варіює від 5,9 до 23,9% [2-14]. Ця велика різноманітність може бути обумовлена малим розміром вибірки, різними протоколами культивування (виявлення культур за допомогою полімеразної ланцюгової реакції бактеріологічної рибосомної РНК 16S з використанням ультрафіолетової рідини та традиційних методів культури рідин та м'яких тканин), частотою лабораторної контамінації, а також неоднорідністтю пацієнтів, включених у кожне дослідження (тобто ревізії з приводу зношеня поліетилена, дислокації, переломів та розхитування імплантатів) [2,5]. Кемпторн та ін. продемонстрували проспективне контрольоване дослідження, в якому порівнювалися пацієнти з АР (випадки) та пацієнти, які перенесли хірургічне втручання для інших причин (контроль) з показником позитивної культури 15% [2].

Деякі автори пов'язували раннє АР з прихованими ППІ [3,7,11]. Ribera та ін. і Fernandez-Sampedro та ін. спостерігали кореляцію між мікробіологією та віком протезу, що підтверджує можливість раннього розхитування, спричиненого прихованою ППІ [3,11]. Серед проведених досліджень немає єдиної думки про прогностичний вплив НПК. Деякі автори показали, що навіть одна позитивна інтраопераційна культура була пов'язана з відмовою протезованого суглоба, особливо при ранньому розхитуванні [11,12]. З іншого боку, Portillo та ін. виявили, що зростання низько-вірулентних організмів при ревізії з приводу очевидного АР не пов'язане з ранньою відмовою ендопротеза [8].

Хоча традиційний лабораторний аналіз для оцінки інфекції складається з інтраопераційної культури періпротезних тканин або рідини, було чітко встановлено, що посів є недосконалим засобом виявлення бактерій, оскільки цей метод виявився нездатним виявляти бактерії в 15% клінічно очевидних випадках інфекції [15]. Зростаюче використання молекулярних методів в останні роки збільшила частоту виявлення бактерій у випадках АР. Одне дослідження з 74 негативних асептичних імплантатів методом посіву показало наявність бактерій у 9 (12%) після скринінгу методами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [16].

Розбіжність між традиційним методом посіву та незалежними від посіву молекулярними методами для виявлення бактеріальної інфекції в імплантатах широко обговорюється в літературі [17]. Було висунуто низку запропонованих теорій, що пояснювали відсутність бактерій в посіві в клінічно інфікованих випадках, включаючи ефекти профілактичної терапії антибіотиками, поведінку росту біофільмів та недостатній час росту для виявлення ортопедичних специфічних патогенів. Не зважаючи на причини, виявлення мікроба методом посіву вбачається неадекватно чутливим діагностичним інструментом для діагностики ППІ.

Наступне обмеження досліджень, які порівнюють молекулярні технології з посівом — це неможливість здійснення повного ДНК секвенування (дезоксирибонуклеїнової кислоти). Без цієї додаткової інформації підтвердження і погодження між зразками, які є позитивними як в посіві, так і ПЛР неможливі. Крім того, етіологія посів-негативних та ПЛР-позитивних зразків не може бути вивчена. Дослідження, які проводили повну секвенцію ДНК, виявили значні розбіжності між переважними видами, що отримані в посіві та тими, що отримані за допомогою методу ПЛР і класичними бактеріальними видами, які можна було б очікувати при ППІ [16]. Роль контамінації в молекулярних методах також залишається погано визначеною. У ретельно проведеному дослідженні, яке безпосередньо розглядало це питання, не виявлено суттєвої різниці в посіві та 16S рРНК ПЛР з експлантованих імплантатів [18].

Альтернативна теорія, яка пояснює феномен посів-негативних та ПЛР-позитивних клінічно інфікованих випадків, — це роль ендотоксину. Межі виявлення ендотоксину можна порівняти з порогом стимуляції, що може призвести до невизнаного ендотоксину [19]. Ендотоксин сам по собі повторює ефект асептичного розхитування [20] і також може прилипати до частинок титану та поверхонь імплантатів [21]. У випадках, коли бактерії дійсно ерадиковані, клітинній дебріс може створювати помилково-позитивну ПЛР, а залишковий ендотоксин може ініціювати локальну запальну реакцію, що призводить до посів-негативного розхитування [22].

Очевидно, що передові сучасні молекулярні методики виявляють бактерії в асептичних суглобах швидше і більш різноманітно, ніж традиційні мікробні культури. Цілком імовірно, що ППІ присутня у більшій кількості випадків з розхитуванням імплантату, ніж раніше підозрювали. Потрібні більш детальні дослідження, щоб визначити справжню частоту розхитування через інфекцію та точний патогенний процес, який може диференціювати посів та ПЛР-позитивні інфекції від посів-негативних, але ПЛР-позитивних інфекцій.

Автори: *Герт Мерманс, Брайан Хамлін, Ед МакФерсон*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи може ППІ розглядатись як високо або низько вірулентна інфекція? Якщо так, то яке визначення кожного виду?

Рекомендація: Так, ППІ можна розглядати і оцінювати за «класом інфекції». На цьому етапі ми рекомендуємо використовувати схему Макферсона, як відправну точку для оцінки ППІ, оскільки ця система демонструє кореляцію між результатами та погіршенням стану організму пацієнта в цілому та кінцівок зокрема. Пропонуємо цю схему (або модифіковану версію) як вихідну точку, доки міжнародна робоча група не встановить кодифіковану систему оцінки.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодились — 74%, не погодились — 12 %, утримались — 14% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Ступінь важкості ППІ залежить від багатьох чинників. До них відносяться: тривалість інфекції (тобто гостра, гостра гематогенна чи хронічна), здатність пацієнта (тобто, господаря) боротися з інфекцією, якість тканин навколо інфікованого суглоба, придатність кінцівок до лікування і «агресивність» організму по відношенню до інфекції. Тривалість інфікування сильно пов'язана з наявністю біоплівки. Гострі інфекції — по суті без біоплівкові інфекції. Вони характеризуються різким початком і проявляються зі стрімко зростаючою біль, виявленням явних ознак інфекції та, нечасто, розвитку системних ефектів, а іноді і септичного шоку. Гострі ППІ можна успішно лікувати за допомогою ранньої радикальної хірургічної операції. Успіх тривалого зберігання імплантатів залежить від багатьох факторів, включаючи ранню та пізню інтервенції, супутні захворювання пацієнта та локальне здоров'я рани.

Навпаки, хронічна ППІ передбачає формування біоплівки. Це важливо, тому що клінічна маніфестація ППІ, що розвивається з біоплівки, помітно відрізняється від гострої інфекції (не біоплівкової). При біоплівковій інфекції бактерії та / або грибки прикріплюються до імплантату, колонізуються та розширюються за розмірами. Коли колонія досягає генетично визначеного розміру вона перетворюється в біоплівкову колонію (через фенотипічну експресію). Мікробна біоплівка потім інкапсулює імплантат, розсіюється в навколишню кістку і врешті-решт надходить у кістковий канал. Крім того, колонії біоплівки дуже стійкі до антибіотиків, завдяки чому вони стають від 1500 до 10000 разів більш стійкими до типової мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) антибіотиків.

Клінічна картина біоплівкової інфекції відображає прогресування розповсюдження біоплівки. Це включає поступове наростання болю, периартикулярного набряку та теплоти при обстеженні. Функціональні обмеження з'являються коли стабільність імплантату порушується в результаті розвитку ерозійного остеомієліта. біоплівкові бактерії руйнують периартикулярні м'які тканини, створюючи численні порожнинні абсцеси, що руйнують життєздатні суглобні зв'язки, сухожилля та м'язи. Нерідко абсцес поширюється до шкіри руйнує її, і створює хронічну норицю. Часовий порядок розвитку зрілої біоплівки змінюється, але вона розвиватися вже через кілька днів після початку інфікування пацієнта, якому виконали ендопротезування. Ступінь розвитку біоплівки залежить від імунітету пацієнта

та здоров'я кінцівки (тобто місцевого здоров'я рани). Характерно, що біоплівкові інфекції вважаються «незрозумілими» інфекціями, оскільки пацієнти не є системно хворими. Це відбувається тому, що ендотоксичні або екзотоксичні реакції не проявляються при біоплівкових інфекціях. Біоплівкова ППІ повинна лікуватись видаленням імплантату у сполученні з радикальним видаленням сусідніх уражених м'яких тканин і кісток. Це може бути здійснено як при одно-, так і при двохетапній ревізії. Вибір одно- або двохетапної заміни також залежить від здоров'я пацієнта та кінцівок, яке можна оцінити та класифікувати. У загальній сукупності ППІ, біоплівкова ППІ викликає значно більші внутрішні пошкодження опорно-рухового апарату, ніж гострі інфекції. Таким чином, багато лікарів та хірургів вважають довготривалу хронічну біоплівкову інфекцію, більш серйозною інфекцією.

Імунна система людини відіграє найважливішу роль, оскільки вона пов'язана з захистом та ліквідацією інфекції як при гострій, так і при хронічній інфекції. Як правило, чим слабше людина, тим слабше імунна система, і, отже, тим більш серйозність інфекції або стану. Є численні медичні стани, ліки та методи лікування, які можуть пригнічувати функцію імунної системи та змінювати перебіг ПІІ [1]. Ці умови, які, як показують, підвищують ризик інфікування, добре перелічені в літературі протягом останніх чотирьох десятиліть.

Класифікаційні схеми.

Впродовж кінця 1990-х років були введені кілька схем для класифікації стану пацієнта та ППІ. Кілька авторів, у тому числі Tsukayama, McPherson, Hanssen and Wimmer, запропонували класифікаційні системи для ППІ [2-7]. Вони базуються на ретроспективних дослідженнях, які визначають якість стану пацієнта і кореляцію між якістю стана пацієнта перед лікуванням ППІ зі ступенем погіршення результатів лікування. McPherson та ін., відмітили зв'язок гірших результатів лікування з погіршенням стану організму пацієнта в цілому і стану кінцівок зокрема в разі виконання і ТЕКС і ТЕКшС Це підтверджено аналізом виживання Kaplan Meier в недавньому ретроспективному огляді Bryan та ін. [8]. Нещодавно ще одне дослідження двохстадійної ревізії кульшового суглоба при хронічній ППІ відмітило кореляцію рецидива інфекції безпосередньо з скомпрометованим станом пацієнта [9]. Загалом, багато товариств які займаються питаннями інфекцій, зокрема, як Європейське товариство кісткової та суглобової інфекції (EBJIS), приймають класифікації стану імунітету пацієнта разом із оцінкою кінцівок, як засіб порівняння клінічних результатів. Таким чином, майбутні методи лікування ППІ можуть створюватись, подібно до лікування раку, на основі узгодженої класифікаційної системи.

Здоров'я тканин кінцівок також відіграє важливу роль у лікуванні інфекцій. Погіршення здоров'я тканин співвідноситься з поганим загоєнням і стійкістю до інфекції. Описано багато факторів, що обмежують загоєння, включаючи артеріальну та венозну недостатність, сенсорні та моторні нейропатії, втрату м'яких тканин та якість тканини (наприклад, радіація, опіки та / або множинні розрізи). Низька оцінка «кінцівок» повинна корелювати зі зниженими результатами, однак виміряними. Є кількісні параметри з ретроспективними даними, що підтримують цю концепцію. Схема McPherson на сьогодні є єдиною системою, яка оцінює стан здоров'я кінцівок, і показала кореляцію низької оцінки кінцівки з погіршенням функціональних результатів [4,5,9]. Агресивність організму важко

визначити як кількісно так і якісно. Організми, які, швидше за все, утворюють біоплівку і персистують, мають кілька методів адгезії до поверхні імплантату та утворення біоплівки. Навпаки, мікроби, що викликають гострі інфекції, часто виділяють токсини, що приводять до системної токсичності та зрештою до шоку. Vasso визначив низьковірулентну інфекцію як таку, що не викликає системних реакцій [10]. Симптоми іноді погано визначені. Лабораторні серологічні показники можуть бути трохи підвищені, і культура мікроба може проростати дуже важко. Коли організм все ж таки вдається виділити, це часто є низько-вірулентний організм, таким як Staphylococcus epidermidis або Cutibacterium acnes (раніше — *Propionibacterium acnes*). Навпаки, повноцінна інфекція не була настільки добре представлена в літературі [11]. Можна зробити висновок, що вона може бути викликана організмом, що спричиняє системне захворювання / сепсис або агресивно діє на місці (наприклад, сильний біль, набряк, виділення з рани тощо). В даний час немає способу кваліфікації цих параметрів. Медичні досягнення, такі як секвенування дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) третього та четвертого покоління, допоможуть зробити це можливим — ідентифікувати генетичні послідовності, які співвідносяться з «агресивністю організму» та поганими наслідками. Тільки тоді ми зможемо справді «оцінити» важкість вторгнення в організм.

Висновки.

Підсумовуючи, існують суттєві дані, які підтримують концепцію оцінювання чи класифікування ППІ. Дані, які підтримують класифікацію важкості ППІ, мають ретроспективний характер. Ще не існує міжнародної кодифікованої системи, яка узгодила б багаточисленних дослідників. Ми рекомендуємо зібрати міжнародну робочу групу для встановлення системи класифікації ППІ, використовуючи наявні інструменти та доступні дані. Система оцінювання повинна переглядатись та вдосконалюватись кожні п'ять років, оскільки з'являються нові діагностичні інструменти та дані про результати лікування. На даний час схема McPherson схвалена і використовується у презентаціях у світі протягом останніх трьох-п'яти років. Ми рекомендуємо використовувати цю систему (або модифіковану версію) як відправну точку, доки міжнародна робоча група не встановить кодифіковану класифікаційну систему, на яку погодиться більшість.

2.2. Алгоритм

Автори: *Timothy L. Tan, Javad Parvizi, Craig J. Della Valle, Noam Shohat*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи погоджуєтеся ви з алгоритмом Американської академії ортопедичних хірургів (AAOS) щодо діагностики ППІ?

Рекомендація: Так. Проте з моменту впровадження алгоритму AAOS для діагностики ППІ, з'явилися численні нові тести та діагностичні способи. Запропонований алгоритм заснований на доказах і затверджений включає в себе рекомендації від AAOS та Міжнародної консенсусної наради (ICM) на 2013 рік по

ППІ. Покроковий алгоритм, в якому вперше використовують серологічні маркери, за якими слідують більш специфічні та інвазивні тести, продовжує бути рекомендованими.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 73%, не погодилися — 23 %, утрималися — 44% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Рекомендації щодо діагностики ППІ, представлені AAOS, надали корисні параметри для клініцистів та базу для діагностики ППІ [1,2]. Ці рекомендації були широко прийняті та були схвалені на останньому ICM (міжнародний консенсус) з ППІ в 2013 році з невеликою зміною [3]. Незважаючи на те, що існуючі алгоритми широко прийняті, вони не мають достатньої доказової бази, та не були затверджені. Крім того, в останні роки були введені кілька нових синовіальних [4], сироваткових та молекулярних біомаркерів [5-10], які збільшили плутанину, тому що багато хірургів не впевнені, як включити ці тести в свою практику та до раніше встановлених рекомендацій.

З введенням нових діагностичних тестів та необхідності затвердження рекомендацій, ми ініціювали розширення попередніх рекомендацій та розробку заснованого на основі доказів і затвердженого алгоритму діагностики. Учасники цієї робочої групи провели багатоцентрове дослідження, щоб генерувати покроковий підхід з використанням рандомізованого багатовимірного регресійного аналізу для генерації відносних значень і визначити, які змінні повинні бути включені в кожний крок. У кінцевому підсумку, алгоритм має багато схожого з попереднім алгоритмом, оскільки серологічне тестування слід проводити на першому етапі, а потім проводити більш інвазивні тести. Цей покроковий підхід до серологічних маркерів перед аспірацією з суглоба показав, що це є найбільш економічно ефективний метод діагностики ППІ, використовуючи аналіз багатокритерійних рішень з попередніх досліджень [11].

Перший етап оцінки ППІ повинен включати сироваткове тестування на С-реактивний білок, D-димер та швидкість осідання еритроцитів. Якщо принаймні одне є підвищеним, або якщо існує висока клінічна підозра, клініцисти повинні продовжувати проводити синовіальне тестування, включаючи кількість синовіальних лейкоцитів з формулою та тест на лейкоцитарну естеразу. Інтраопераційні результати, включаючи гнійний вміст, гістологію, секвенування нового покоління (СНП) (технологія, що дозволяє визначити в одному тесті молекули ДНК) або єдину позитивну культуру, можуть допомогти у випадках, коли діагноз не було остаточно підтверджено або виключено перед проведенням ревізії, або коли аспірація не дає достатньої кількості матеріалу для аналізу (сухий суглоб). Запропонований алгоритм був офіційно підтверджений на окремій когорті пацієнтів та продемонстрував високу загальну чутливість (96,9%, 95% довірчий інтервал (ДІ): 93,8-98,8) та специфічність (99,5%, 95% ДІ: 97,2-100).

У пацієнта з болями після ендопротезування важливо завжди розглядати інфекцію. Спочатку на першому етапі розглядаються фактори ризику пацієнтів, клінічні результати та маркери сироватки; останніх два з яких мають високу чутливість, але недостатньо високу специфічність, щоб мінімізувати фальш-негативні результати. У багатоцентровому дослідженні приблизно 13% ППІ могли

бути діагностовані першим кроком, заснованим на наявності норицевого ходу. Важливо враховувати клінічні підозри та фактори ризику пацієнтів (тобто, дотестову ймовірність) для оптимізації чутливості, оскільки сироваткові тести мають негативне значення приблизно у 2,5% пацієнтів, які мають ППІ [12]. Наступний крок у дослідженні ППІ вимагає синовіального тестування, яке має більшу чутливість та специфічність, але є більш інвазивним. Більшість ППІ будуть ідентифіковані після аспірації суглоба та аналізу синовіальної рідини (приблизно 65%). Якщо діагноз ППІ не може бути підтверджений або виключений на цьому етапі, слід вживати інтраопераційні результати, і приблизно 17% ППІ буде діагностовано після додавання інтраопераційних результатів, які включають посів періпротезних тканин, гістологію і секвенування нового покоління. Важливо відзначити, що можливі ситуації, коли діагноз ППІ не може бути встановлений навіть після досягнення третьої стадії або може бути непереконливим після отримання синовіальних тестів. Ці пацієнти часто зустрічаються в клінічній практиці та представляють справжню діагностичну проблему. Майбутні дослідження та нові тести, безумовно, потрібні для цих пацієнтів для зменшення «сірої зони» в таких «межових» пацієнтів, які не мають відкритої інфекції. Крім того, важливо відзначити, що запропонований алгоритм та визначення ППІ може бути неточним і потребує модифікації в тестах, які використовуються в наступних умовах: несприятливі локальні реакції тканин, артропатії кристалічного походження, загострення запалення після ендопротезування та інфекції з повільно зростаючими організмами, такими як Cutibacterium acnes (раніше — Propionibacterium acnes). Тим не менш, ми сподіваємося, що впровадження цього доказового й перевіреного алгоритму може спростити дуже складний процес і враховувати останні досягнення в діагностиці ППІ.

Автори: *Mahmoud Abdel Karim, Derek Ward, Jonathan Danoff*

ЗАПИТАННЯ 2: **Чи існують будь-які протипоказання до пункції колінного суглоба або кульшового суглоба перед операцією ревізії?**

Рекомендація: немає чітко ідентифікованих протипоказань до аспірації колінного суглоба або кульшового суглоба, що виконується як частина обстеження пацієнта з приводу інфікування.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90%, не погодилися — 8 %, утримались — 2% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Аспірація з суглоба є одним з найважливіших аспектів обстеження пацієнта, який підозрюється на наявність інфекції в суглобі. Є численні дослідження, які продемонстрували корисність аспірації з суглоба у сприянні діагностиці ППІ. Справді, аспірація з суглобів є одним із перших етапів обстеження пацієнта для діагностики ППІ, що відображено в алгоритмі, запропонованому Міжнародною консенсусною нарадою (ICM) та представленого в інших частинах цього документа.

Проте тут не йдеться про корисність аспірації з суглоба в діагностиці ППІ, але стосовно можливих протипоказань до аспірації з суглоба. Наскільки нам

відомо, немає публікацій, які конкретно стосуються цього питання. У клінічній практиці є кілька ситуацій, які можуть змусити ортопеда хірурга або інших лікарів уникати пункції суглоба. Однією з ситуацій є наявність целюліту навколо досліджуваного суглоба, при цьому існування проблеми полягає в тому, що проходження голки через потенційно інфіковану тканину може перенести бактерії в глибший простір суглоба та привести до інфікування. Не існує досліджень, які б специфічно вирішували проблеми, пов'язані з целюлітом або проблемами шкіри, що розташовані в місці пункції.

Інша ситуація, коли лікарі можуть утримуватися від пункції суглоба, коли пацієнт знаходиться на антикоагулянті. Існує декілька досліджень, які обговорюють питання суглобових ін'єкції або аспірацій у пацієнтів, які попутно приймають антикоагулянтні препарати. Більшість досліджень стосуються ін'єкцій, а не аспірацій, або набагато менше пацієнтів проходять аспірацію, ніж ін'єкції. З досліджень, які є доступними, існує декілька досліджень з низьким та середнім рівнем якості, які стосуються пацієнтів з одночасним вживанням антикоагулянтів і суглобовими ін'єкціями або аспірацією. Жодне з цих досліджень не виявили статистично значущого збільшення ускладнень, включаючи кровотечу або інфекцію, пов'язану з процедурою.

Yui та ін. провели ретроспективний огляд пацієнтів з прямими оральними антикоагулянтами, яким виконали артроцентез або суглобову ін'єкцію [1]. Було переглянуто 1050 процедур без жодних серйозних ускладнень кровотечею. Ahmed та ін. провели ретроспективний огляд клінічних записів пацієнтів, які мали терапію антикоагулянтами, порівнюючи пацієнтів з артроцентезом або внутрішньосуглобовими ін'єкціями у пацієнтів які мали міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)> 2,0 (456 процедур), а МНВ в другій групі було <2,0 (184 процедури) [2]. Автори виявили лише одне велике ускладнення кровотечі та одну пізню інфекцію у групі з МНВ> 2,0 та не знайшли статистично значущих розбіжностей між двома групами. Важливо зазначити, що багато пацієнтів у обох цих дослідженнях також мали антитромбоцитарні агенти, але підгрупний аналіз не проводився. Інші невеликі, низькоякісні дослідження не показали суттєвого ризику ускладнень [3] [4]. Недавній огляд літератури про ризики кровотечі, пов'язані з процедурами на опорно-руховому апараті, рекомендує, щоб антикоагулянти, такі як аспірин, клопідогрел, варфарин та низькомолекулярний гепарин (LMWH), не повинні відмінятись або зупиняти їх прийом у пацієнтів, які проходять артроцентез та / або ін'єкції суглобів [5] Висновки даного дослідження були засновані на огляді доступної літератури. Незважаючи на брак досліджень високого рівня, існує підтримка з боку ретроспективних досліджень для проведення суглобових аспірацій у пацієнтів, яким проводять антикоагуляцію.

Не існує публікації високого рівня стосовно проблеми аспірації суглобів через шкіру, вражену целюлітом або іншими захворюваннями шкіри, такими як псоріаз. Наявні дослідження є експертними оцінками [6]. За відсутності конкретних доказів, ми вважаємо, що пункція суглоба, яка виконується як частина обстеження з приводу ППІ, є критичним етапом діагностики, і його слід виконувати навіть за наявності целюліту або інших уражень шкіри. Разом з тим, коли це можливо, пункція повинна здійснюватися через ділянку, яка найменш постраждала. Також варто звернути увагу що слід відкласти пункцію в пацієнтів із стабільними та хронічними проблемами до тих пір, поки будь-які ураження шкіри

не будуть вилікувані. Рішення про виконання аспірації у пацієнтів з ураженням шкіри навколо проблемного суглоба повинно бути індивідуальним і зваженим проти теоретичного ризика висівання з суглоба бактерій, які покривають шкіру.

Інша ситуація, яка може спричинити проблеми відносно пункції суглобів, — це пацієнти з бактеріємією. Передбачається, що травматичний артроцентез може теоретично занести інфіковану кров у стерильний суглоб. Немає жодних досліджень на людях, пов'язаних з цією тематикою, і жодні дослідження спеціально не оцінюють ризик розвитку ППІ у цій ситуації. Olney та ін. досліджували ризик виконання пункції суглоба при встановленні бактеріємії за допомогою моделі кроликів та встановили, що в 30% тварин розвинувся септичний артрит, якщо кров, взята в тварини з бактеріємією, була введена в суглоб [7]. Таким чином, можна зробити екстраполяцію, що при проведення травматичного артроцентезу у пацієнтів із позитивними культурами з крові потенційно може призвести до засмоктування мікроба в суглоб з подальшим розвитком інфекції. Цей теоретичний ризик також повинен бути індивідуалізований та зважений у контексті корисності та ризику пункції суглоба.

Автори: *Faiz Shivji, Riccardo Compagnoni, Ernesto Guerra, Jorge Nucez, Toni Fraguas.*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи потрібно виконувати промивання у випадку «сухого суглоба»?

Рекомендація: Ми рекомендуємо не вводити звичайний фізіологічний розчин чи іншу рідину в суглоб, який не дає синовіальної рідини і досліджується з приводу ППІ; за винятком певних обставин (наприклад, спеціальний рентгенолог, який здійснює аспірацію стерильним способом).

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 83%, не погодилися — 14 %, утрималися — 3% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Аспірація суглоба є цінним дослідженням для діагностики ППІ. Окрім надання інформації про кількість синовіальних лейкоцитів, відсоткову частку нейтрофілів та біомаркери, також можливо ідентифікувати заражаючий організм і чутливість до антибіотиків [1]. Крім того, це може спрямовувати хірургічні та антибіотикотерапевтичні стратегії, такі як вибір відповідних антибіотиків для парентерального введення, використання місцевих антибіотиків або додавання антибіотиків до цементу [2]. Аспірована синовіальна рідина, як правило, відправляється на аналіз для підрахунку синовіальних лейкоцитів, відсотка нейтрофілів і для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів [3]. З огляду на здатність одержати ці три типи даних з одного втручання, артроцентез залишається одним з найкращих одиночних методів, які лікарі можуть виконувати для того, щоб підтвердити або виключити діагноз ППІ [4].

Проспективне вивчення 207 ревізій кульшового суглоба виявило, що аспірація мала чутливість 0,86 та специфічність 0,94 при діагностиці ППІ [5]. Крім того, автори запропонували вибіркову роль аспірації. Вони прийшли до висновку, що

аспірація кульшового суглоба повинна обмежуватися підтвердженням клінічної підозри на інфекцію або як ад'ювантне дослідження, коли маркери запалення хибно підвищені внаслідок вторинних інших порушень. Крім того, Barrack та ін. здійснили ретроспективний огляд 270 кульшових суглобів з доопераційною аспірацією, повідомляючи про чутливість та специфічність 0,50 та 0,88 для першої аспірації та рівень хибнопозитивних результатів в 13% [6].

Однак «сухий суглоб» є досить частим явищем і може розчарувати в процесі діагностики ППІ. Історично склалося так, що ін'єкції стерильного фізіологічного розчину в суглоб з наступною повторною аспірацією було описано як спосіб подолання цієї проблеми. На сьогоднішній день не існує високоякісних досліджень, що підтверджують діагностичну цінність такого методу. Крім того, в деяких дослідженнях було запропоновано уникати ін'єкції місцевих анестетиків в підшкірні тканини та внутрішньосуглобового введення контрастних речовин. Це пов'язано із занепокоєнням щодо потенційних бактерицидних та бактеріостатичних властивостей місцевих анестетиків та контрастних середовищ [7,8]. Ця передопераційна стратегія може також розбавити концентрацію мікроорганізмів, дати не вірну картину стану суглобової рідини та потенційно підвищувати ризик спричинення інфекції в асептичному суглобі. З цих причин багато дослідників виступають проти використання промивання протезованого «сухого» суглоба [1,6,9,10].

Кілька ортопедичних досліджень вважають, що промивання суглобів та повторне аспірації є дієвим методом для отримання рідини для зразків. Чутливість такої рідини може бути порівняна з аспірацією коли було отримано достатню кількість суглобової рідини для дослідження, [11-15].

У ретроспективному огляді Ali та ін. [11] досліджено 73 потенційно інфікованих пацієнтів з ТЕКС, повідомили про 82% чутливості, 91% специфічності, 74% позитивної прогностичної цінності (ППЦ), 94% негативної прогностичної цінності (НПЦ) та 89% точності доопераційної аспірації суглоба в порівнянні з тканинною культурою для діагностики ППІ. Відзначимо, що 23 (34%) пацієнти спочатку мали «сухий» суглоб та проводилась реаспірація після введення фізіологічного розчину, в результаті чого чутливість склала 83%, специфічність — 82%, позитивна прогностична цінність — 63%, негативна прогностична цінність — 93%. Автори вважають, що використання промивання фізіологічним розчином є розумним методом, з порівнянною чутливістю, але менш специфічним ніж повноцінна аспірація суглобової рідини [11]. Проте, з урахуванням низької кількості суб'єктів (73 пацієнти), висновки лабораторного дослідження мають обмеження і не можуть бути узагальнені.

Інше ретроспективне дослідження Somme та ін. [12] досліджували використання промивання для надання допомоги у діагностиці ППІ у 109 хворих, призначених для проведення ревізії кульшового суглоба. З 109 аспірацій, 23 були отримані шляхом промивання, і в 10 з цих пацієнтів була правильно діагностована інфекція, а решта 13 пацієнтів виявили, що вони не мали інфекції. Крім того, в цьому дослідженні використовували промивання, незалежно від того, чи був отриманий зразок перед промиванням в 107 аспіратах. Жоден пацієнт з позитивним постпромивним зразком не мав негативного зразка перед промиванням. Автори відзначають, що існує цінність використання промивання фізіологічним розчином в разі «сухого суглобу».

Додаткові ранні дослідження показали нез'ясовані результати щодо промивання в випадках «сухого суглобу». Roberts та ін. [13] використовували промивання в випадках «сухого суглобу» в 38 (49%) пацієнтів, які готувались до ревізії кульшового суглоба, в 5 з яких під час операції були визнані інфікованими. З них у трьох були вирощені організми із промивної рідини, а два були хибнонегативними. У ретроспективному огляді 71 ревізій кульшових суглобів, Mulcahy та співавт. [14] використовували промивання фізіологічним розчином у трьох інфікованих пацієнтів з «сухими суглобами», однак, ніяких організмів не культивували з промивань.

Зовсім недавно Newman та ін. [16] розглянув кількість синовіальних лейкоцитів і відсоток поліморфноядерних нейтрофілів у інфікованих та неінфікованих кульшових суглобах, які лікувались за допомогою цементних спейсерів з антибіотиками, порівнюючи аспірацію з або без промивання. Аспірації, виконані без промивання, давали позитивну культуру у 84% [95% довірчий інтервал (ДІ), 81%–90%]; але в групі промивання позитивні культури були виявлені в 76% (95% ДІ, 76%–86%). Не було ніякої різниці в кількості синовіальних лейкоцитів і відсотку поліморфноядерних нейтрофілів у інфікованих проти неінфікованих пацієнтів при використанні промивання 0,9% розчином NaCl. Таким чином, промивання не рекомендовано для діагностики персистуючих інфекцій у цій конкретній когорті пацієнтів. Крім того, недавно опублікований алгоритм для діагностики ППІ не рекомендує промивання суглоба стерильним фізіологічним розчином для отримання зразків [1]. В противагу, Partridge та ін. [17] провели ретроспективний огляд 580 аспірацій кульшового та колінного суглобів і дійшли висновку, що аспірація з промиванням в разі «сухого суглоба» забезпечує точні діагностичні дані і дає аналогічну чутливість та специфічність порівняно з повноцінною аспірацією.

З огляду на недостатність доказів, виявляється, що це мало користі при використовуванні промивання суглоба в випадках «сухого суглоба». Важливо, що під час використання цієї техніки існує ризик хибно негативних результатів. Така практика найкраще виправдана, якщо існує спеціаліст з візуалізації кістково-м'язової системи, який здатний виконувати промивання та аспірацію з великою точністю. За відсутності такого спеціаліста у випадку «сухого суглоба» слід застосовувати повторні аспірації або альтернативні методи діагностики. За відсутності відповідних доказів необхідні подальші проспективні дослідження з великими групами.

Автори: *Georgios Komnos, Akos Zahar, Thorsten Gehrke, Matt hias Wolf*

ЗАПИТАННЯ 4: У пацієнтів з множинним ендопротезуванням, у яких розвинулася ППІ одного суглоба, чи потрібно досліджувати інші суглоби на предмет ППІ?

Рекомендація: Ми рекомендуємо, щоб у пацієнта, в якого розвинулась ППІ в одному з суглобів, інші протезовані суглобові повинні бути клінічно обстежені, і якщо підозра на ППІ залишається, або пацієнт має скомпрометований імунітет, то потрібно виконувати аспірацію з інших суглобів для дослідження суглобової рідини.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 92%, не погодилися — 6 %, утрималися — 2% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

До 45% пацієнтів, які перенесли первинне ендопротезування з приводу ідіопатичного остеоартриту, потребують ще, як мінімум, одного додаткового ендопротезування в майбутньому [1]. Зважаючи на щорічно зростаючу кількість ендопротезувань, і постійне старіння населення, очікується збільшення кількості пацієнтів з множинними ендопротезами. Крім того, рівень смертності після ревізії з приводу ППІ оцінюється значно вищим, ніж рівень смертності після асептичної ревізії [2]. Це підкреслює важливість визначення статусу інфекції інших суглобів у пацієнтів з ППІ.

Частим приводом до занепокоєння завжди була наявність можливості вторинного інфікування віддалених ендопротезів гематогенним шляхом з осередка ППІ [3-14]. Murray та ін. були першими, хто визначив метахронні ППІ різних суглобів [12]. Вони підрахували, що ризик ураження другого, протезованого суглоба, з вже існуючого, коли розвивається ППІ, може становити 18%. Було опубліковано обмежену кількість досліджень, присвячених оцінці ризику розвитку ППІ у пацієнтів з множинними ендопротезами [13-17]. Luessenhopet та ін. представили аналогічну частоту інфікування 19% інших суглобів серед 145 пацієнтів, у яких було більше одного суглоба на початок ППІ [13]. Вони також визначили ревматоїдний артрит як фактор ризику серед цих пацієнтів. Крім того, в когорті 55 пацієнтів, Jafari та ін. показали 20% випадків наступної віддаленої інфекції, в середньому через два роки [14]. Вони також оцінили, що тип організму наступної інфекції виявився однаковий у 36% хворих. Abblitt та ін. в більш свіжому дослідженні оцінили 76 пацієнтів із множинними ендопротезами та встановили більш, що рівень наступної інфекції був нижчим — 8,3% [15]. Це дослідження також підкреслило роль бактеріємії під час першої інфекції при розвитку наступної інфекції. Haverstock та ін. описав 6,3% ризику наступної ППІ із загальної кількості в 206 пацієнтів [16]. Вони ідентифікували однакові бактерії наступної ППІ лише у 2,9%. Zelleret al. виявлено 16 пацієнтів із супутньою ППІ, з когорти в 1185 пацієнтів з ППІ протезованих кульшових або колінних суглобів, що відповідає 1,4% від загального популяції ППІ [17].

Дослідження були послідовними, демонструючи, що ризик розвитку ППІ у другому протезованому суглобі вище, ніж вихідний рівень ППІ [12-17]. Оцінений ризик ППІ другого суглоба коливається від 1,4 до 20%. Ревматоїдний артрит та бактеріємія були визначені як можливі фактори ризику підвищеного ризику множинних суглобових інфекцій [13,15]. Ці опубліковані дані підтверджують, що інші протезовані суглоби мають підвищений ризик та викликають підозри, що є підгостра інфекція під час ініціальної ППІ. Проте жодне дослідження в літературі не оцінювало, чи під час ініціальної ППІ, також слід досліджувати інші протезовані суглоби.

Тим не менше, дослідження інших протезованих суглобів слід проводити в залежності від симптомів цього суглоба під час ППІ іншого суглоба. Початковий підхід повинен включати клінічну оцінку. Якщо присутні симптоми, слід провести первинну рентгенографічну оцінку та при умові підозри на інфекцію слід виконувати аспірацію синовіальної рідини. Клінічне дослідження завжди повинно проводитися для виявлення ознак, які можуть викликати занепокоєння щодо

наявності інфекції. Якщо виконується аспірація, слід вимагати підрахунок кількісті синовіальних лейкоцитів і %, поліморфоядерних нейтрофілів оскільки вони демонструють високу точність методів тестування [18]. З іншої сторони, економічна ефективність аспірації інших суглобів також не вивчена; отже, рекомендації за чи проти не можуть бути зроблені за наявними даними. Проте, ми рекомендуємо клінічну оцінку інших суглобів, щоб звести до мінімуму ризик невдачі при лікуванні ППІ.

Автори: *Akos Zahar, Jeroen Neyt, Cesar H. Rocha, Thorsten Gehrke, Christian Lausmann, Julia Vasquez.*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи є експрес-тести для діагностики ППІ діючими і корисними?

Рекомендація: Так, існує кілька корисних експрес-тестів, які можуть бути додані до діагностичної обробки ППІ. Ряд досліджень підтверджують корисність і надійність тест-смужки лейкоцитарної естерази (ЛЕ) та тест-набір альфа-дефенсину. Діагностичні критерії для ППІ повинні бути оновлені та розглянути питання про включення цих тестів.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 73%, не погодилися — 21 %, утрималися — 6% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

POC-тест визначено як медичний діагностичний інструмент, який використовується під час оцінки пацієнта з негайним результатом. Це швидкі та прості медичні тести, які можна виконувати в ліжку. Ідея POC-тесту полягає в наданні інформації в режимі реального часу, на основі якої лікар може діяти.

Після нашого систематичного огляду були включені 11 оригінальних статей [1-11] та 4 оглядові статті [12-15], які оцінювали діагностичну цінність тест-смужки ЛЕ. Зібрані дані з 2061 хворих, витягнуті з оригінальних статей, виявили чутливість 85,7% (95% довірчий інтервал (ДІ), 65,9 до 90,7%), специфічність 94,4% (95% ДІ, 85,3 до 97,7%), позитивний прогностична цінність (ППЦ) 84,3% (95% ДІ, 71,5 до 91,7%) та негативна прогностична цінність (НПЦ) 94,0% (95% ДІ 85,8 до 97,1%).

Перше проспективне дослідження, присвячене вивченню корисності тест-смужки ЛЕ у діагностиці ППІ, було проведено Parvizi та співавт. Загалом 108 пацієнтів, які мали болі після ТЕКС було обстежено, і ЛЕ-тест (з позитивним результатом, що становив ++), мав чутливість 80,6% (95% ДІ, 61,9 до 91,9%), специфічність 100 % (95% ДІ, 94,5 до 100,0%), а ППЦ — 100% (95% ДІ, 83,4 до 100,0%). Автори: прийшли до висновку, що тест ЛЕ стрічки можна ефективно використовувати самостійно або разом з іншими тестами, як швидкий механізм скринінгу, так і для підтвердження підозрюваної ППІ [6].

У систематичному огляді Wyatt та ін. з участю майже двох тисяч пацієнтів із п'яти досліджень, загальна діагностична чутливість та специфічність ЛЕ для ППІ становили 81% (95% ДІ, 49-95%) та 97% (95% ДІ, 82-99%) відповідно [15]. Ще один мета-аналіз із восьми кваліфікованих досліджень, з загальним числом пацієнтів

1011, показав більш високу чутливість 90% (95% ДІ, 76-96%) та подібну специфічність 97% (95% ДІ 95-98%) [14].

Обмеженнями ЛЕ-тесту є наявність крові, що порушує чіткість результату тесту. Нещодавнє дослідження підтвердило надійність ЛЕ-тесту, повідомляючи про відмінну чутливість (92,0%) та специфічність (93,1%). Крім того, останнє дослідження підтвердило, що центрифугування синовіальної рідини є ефективним засобом подолання перешкод від еритроцитів [5].

Після нашого систематичного огляду були включені шість оригінальних статей [16-21] та одна оглядова стаття [22], яка оцінювала діагностичну цінність тесту альфа-дефенсину. Поєднані дані 486 пацієнтів показали чутливість 78,5% (95% ДІ, 64,7 до 94,5%), специфічність 93,3% (95% ДІ, 87,0-99,6%), ППЦ 87,2% (95% ДІ 74,6 до 98,1%) і НПЦ 90,2% (95% ДІ, 83,7% до 98,2%).

Deirmengian та ін. представив альфа-дефенсин як надійний синовіальний біомаркер; однак, були опубліковані перші дослідження про лабораторний тест з іммуносорбентним аналізом [2]. Недавні дослідження показали, що добре дійсні результати отримані при використані lateral-flow варіанту альфа-дефенсинового тесту, що є експрес-тестом [16-21]. Діагностичне дослідження II рівня, засноване на результатах 121 пацієнта, показало чутливість та специфічність відповідно 97,1 та 96,6% [17]. Найбільша серія була опублікована Gehrke та ін. як діагностичне дослідження I рівня зі 195 суглобами в 191 пацієнта. Загальна чутливість альфа-дефенсинового тесту на ППІ становила 92,1% (95% ДІ, 83,6 до 97,1%), специфічність становила 100% (95% ДІ, 97,0-100%), ППЦ становила 100% (95% ДІ, 94,9 до 100%), а НПЦ — 95,2% (95% ДІ, 89,9 до 98,2%). Загальна точність становила 96,9% (95% ДІ, 93,4 до 98,9%) [18].

У мета-аналізі, проведеному Suen та ін., об'єднана чутливість та специфічність lateral-flow тесту на альфа-дефенсин були дещо менш привабливими, тобто 77,4% (95% ДІ, 63,7-87,0%) та 91,3% (95% ДІ, 82,8 до 95,8%) відповідно [22]. Існує чітке свідчення того, що lateral-flow тест має меншу точність, ніж лабораторний імуноаналіз ELISA [18,22]. На результати випробувань можуть впливати металоз [19] або кристалічні артропатії, наприклад подагра [23]. Крім того, тест дещо важко виконати, оскільки воно включає декілька етапів для приготування зразка.

У недавньому мета-аналізі синовіальних біомаркерів альфа-дефенсин та ЛЕ продемонстрували високу чутливість для діагностики ППІ, при цьому альфа-дефенсин є кращим синовіальним маркером. Однак інші аналізи синовіальної рідини, такі як кількість синовіальних лейкоцитів, % поліморноядерних нейтрофілів, С-реактивний білок, інтерлейкін-6 та інтерлейкінін-8, які демонструють хорошу діагностичну ефективність також можуть бути використані в комбінації для діагностики ППІ [12]. Молекулярно-діагностичні дослідження, такі як синовіальний альфа-дефенсин та ЛЕ, можуть забезпечити швидку та точну ідентифікацію ППІ, навіть при наявності одночасного введення антибіотиків або системного запального захворювання [13].

Крім того, існує декілька досліджень, що досліджують потенційні технології, які були розроблені як тести «біля ліжка», які визначають кальпротектин [24,25] або бактеріальну ДНК-послідовність [26,27] як можливі діагностичні інструменти майбутнього.

Автори: *Karan Goswami, Yong-Chan Ha, Marie-Jacque Reisener, Carsten Perka, Pedro Foguet*

ЗАПИТАННЯ 6: Яка поширеність культуро-негативних перипротезних інфекцій (КН-ППІ) і які діагностичні протоколи для подальшого дослідження цих випадків?

Рекомендація: зареєстрована поширеність КН-ППІ кульшового або колінного суглобів коливається від 5-42%. Діагностичні протоколи для подальшого вивчення цих випадків включають повторне взяття зразків, більш тривалу інкубацію зразків культури, обробку ультразвуком імплантатів, використання технології дітіотреітолу (ДТТ), полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) та секвенування нового покоління (СНП) (технологія, що дозволяє визначити в одному тесті молекули ДНК).

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 91%, не погодилися — 8 %, утрималися — 1% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Ендопротезування — одна з найбільш часто виконуваних хірургічних процедур у сфері ортопедії. Серед багатьох ускладнень ендопротезування ППІ є одними з найбільш катастрофічних [1]. ЇЇ частота складає 1 — 2% для ТЕКшС та 2 — 3% для ТЕКС [2,3]. Поширеність ППІ зростає з-за численних причин, що найважливіше пов'язане з збільшенням кількості пацієнтів, яким виконують цю операцію. Лікування ППІ в цілому та, зокрема, КН-ППІ залишається складним завданням.

За даними літератури, частота КН-ППІ становить 5-42,1% [4-10]. Klement та ін. опублікували дослідження щодо пацієнтів з ППІ, яка була діагностована за основним критерієм MSIS (Товариство Інфекцій М'язовоскелетної системи) або за комбінацією додаткових критеріїв MSIS, і показали, що частота КН-ППІ становила 0,4% та 45,4% відповідно [11].

Повідомляється, що КН-ППІ пов'язані з більш високим віком, курінням, направленням із інших закладів, доопераційним лікуванням антибіотиками та наявністю післяопераційного дренування рани [1,4].

Деякі дослідження повідомляють, що 46% КН-ППІ були викликані грибковою інфекцією, 43% мікобактеріями та 11% іншими бактеріями, такими як *Listeria monocytogens, Cutbacterium acnes* (*C. acnes*), *Brucella, Coxiella burnetii* та іншими [1].

КН-ППІ залишається складною умовою для лікування, через відсутність рекомендацій або протоколів для діагностики та лікування таких пацієнтів, зокрема щодо типу антимікробних препаратів, необхідних для лікування [4]. Оскільки точний діагностичний алгоритм недоступний, більшість клініцистів покладаються на фізичні огляди, клінічну підозру, лабораторні дослідження та результати радіологічних досліджень, щоб досягти діагнозу ППІ у цих випадках [1]. Клінічні та рентгенологічні оцінки не завжди достовірні для діагностики КН-ППІ, а показники сироватки можуть бути нез'ясованими, особливо у пацієнтів з попереднім введенням антибіотиків або інфікованими нестаціонарними організмами. Таким

чином, зростає інтерес до методів діагностики, які можуть виділяти інфекційні мікроорганізми пов'язані з імплант-асоційованими інфекціями.

Є цілий ряд прийомів, які можна поліпшити врожайності культури. Отримання декількох зразків, швидке перенесення зразків культури (особливо в пляшки для гемокультури) та тривале інкубування зразків культури є ефективними [3,12].

Іншою стратегією поліпшення ізоляції інфікуючих організмів є обробка отриманих імплантатів ультразвуком у стерильній рідині. Ця техніка була описана кілька десятиліть тому і була популяризована Trampuz A. та ін. які продемонстрували, що культура сонікаційної рідини мала кращий зріст інфікуючих мікроорганізмів кульшового та колінного суглоба, ніж звичайна культура [12]. Численні дослідники описали використання молекулярних методів для виділення патогену. Можливо, першою молекулярною методикою, яка повинна бути оцінена для виділення інфікуючих організмів при ППІ, була полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) [13-16]. Tuan та ін. продовжили свої спроби для оптимізації технології ПЛР і повідомили про їхній досвід використання РНК зворотної транскриптази (рибонуклеїнова кислота), яка спрямована на зменшення випадків хибно-позитивних випадків [15,16]. Інші дослідники показали багатообіцяючі результати також з використанням ПЛР. Melendez та співавт. показало, що точність ПЛР для виявлення мікроорганізмів в синовіальній рідині становить 88%, і ці автори продемонстрували, що ПЛР можна використовувати для виявлення незвичайних видів, таких як *Candida* та стійкий до антибіотикорезистентний та метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) [17]. Bereza та ін. був здатний виділити бактеріальну ДНК, використовуючи ПЛР у 90% хворих [18]. Одне з питань, пов'язаних із застосуванням звичайної ПЛР, пов'язане з його надзвичайною чутливістю, оскільки воно може визначати ДНК контамінуючих мікроорганізмів. Через цю проблему ПЛР не використовувалась як перша лінія або єдиний діагностичний інструмент при виявленні ППІ [1]. Ще одне питання використання звичайної ПЛР полягає в тому, що потрібно знати тип організмів, що шукають, для того, щоб налаштувати конструкцію. Зрозуміло, що тип інфікуючих організмів не завжди відомий. Таким чином, був досліджений більш широкий підхід з використанням мультиплексної ПЛР. Jacovides та ін. досліджували корисність мультиплексної ПЛР, використовуючи біосенсорну систему Ibis Biosciences T5000 у когорті проспективно зібраних зразків синовіальної рідини [19]. У 23 випадках, які вважалися клінічно інфікованими, ПЛР-панель виявила той самий патоген, виділений звичайною культурою у 17 з 18 випадків, а також виявлено один або більше організмів у 4 із 5 випадків, які не дають культури. Крім того, панель виявила мікроорганізми у 88% (50 з 57) випадків, коли проводилася ревізія з приводу ймовірно асептичної нестабільності.

Tarabichi і співавт. вперше продемонстрував корисність NGS для виявлення патогену в ППІ з виявленням *Streptococcus canis* в попередньо передбачуваному культурно-негативному випадку [20]. У нещодавній доповіді секвенування нового покоління (СНП) було продемонстровано як корисний допоміжний засіб для виявлення патогенів у 81,8% культуро-негативного ППІ, де аналізували інтраопераційні зразки тканин [21]. Крім того, у серії з 86 зразків синовіальної рідини виявлено високу відповідність мікробіологічної культури до NGS-секвенування синовіальної рідини [22]. Thoendel та ін. також показали, що метагеномне секвенування є потужним інструментом для виявлення широкого кола ППІ-патогенів

і може бути корисним для діагностики організму в випадку КН-ППІ [23]. На підставі їхнього дослідження, метагеноми були здатні ідентифікувати відомі патогенні мікроорганізми в 94,8% культурно-позитивних ППІ. Нові потенційні патогени були виявлені в 43,9% (43 з 98) КН-ППІ Виявлення мікроорганізмів у зразках з неінфікованих випадків асептичної нестабільності було на відміну рідкісним (3,6% випадків). Аналіз синовіальної рідини з новими біомаркерами в даний час вивчається клінічно [3]. Альфа-дефенсиновий тест показує хороші результати при виявленні ППІ [1,3,24,25]. Чутливість і специфічність цього тесту вище за 95%, і, на відміну від інших біомаркерів (тобто ШОЕ, СРП, % поліморфноядерних нейтрофілів) і на неї не впливає попереднє введення антибіотиків [25-27].

Автори: *Benjamin A. McArthur, Michael Cross, John Andrawis, Carl Nunziato, Andrea Leyton-Mange*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи мають пацієнти з несприятливими місцевими тканинними реакціями (НРМТ) більш високий рівень ППІ?

Рекомендація: Так. Пацієнти з НРМТ, мають більш високий рівень захворюваності на ППІ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 95%, не погодилися — 2 %, утрималися — 3% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Діагноз ППІ може бути надзвичайно складним у хворих з МоМ парою тертя або модульним сполученням які індукують НРМТ. Клінічна картина НРМТ може імітувати ППІ, і сироваткові, і серологічні маркери можуть бути підвищені в обох умовах. Інтраопераційні результати можуть включати в себе некроз м'яких тканин, відповідь макрофагів на чужорідне тіла, периваскулярний лімфоїдний інфільтрат і навіть грубо виражений гнійний вміст [1-3]. Проведене попереднє дослідження показує, що частки корозії та металу з МоМ пари можуть змінювати перипротезне середовище, тому підвищує ризик інфікування через: 1) перешкоджання імунній системі; 2) запобігання або прискорення росту бактерій; 3) зміну антибіотикорезистентності та механізмів резистентності до металів; 4) створення ідеального середовища для розповсюдження збудників у некротичних тканинах навколо суглобів. В той час, як диференціювання асептичної нестабільності від ППІ у пацієнта з НРМТ може являти собою діагностичний виклик, діагностичні порогові значення синовіальних лейкоцитів можуть бути вищі ніж для хронічної ППІ без НРМТ; крім того, металевий дебріс може призвести до помилок при підрахунку кількості синовіальних лейкоцитів та їх диференціації, і тому рекомендується проводити мануальний підрахунок клітин у випадках НРМТ або металоза [4]. Незважаючи на величезну кількість літератури, що окремо досліджує як НРМТ, так і ППІ після ендопротезування, відсутні клінічні дані, що оцінюють супровід цих явищ.

Ряд досліджень *in vitro* оцінив вплив іонів металів, які продукуються під час тертя, на локальні м'які тканини та імунну відповідь. Daou та співавт. зазначив, що збільшення концентрації кобальту в періпротезних тканинах призводить до

інгібуючого ефекту виробництва лімфоцитами супероксиду, зниження відновлення лейкоцитів від кислотних стресів та покращену внутрішньоклітинну виживаність *Staphylococcus epidermidis* [5]. Akbar та ін., також зазначали, що висока концентрація іонів кобальту та хрому негативно впливає на функцію Т-лімфоцита, проліферацію та виживаність [6]. На відміну Hosman та ін. виявили, що високі концентрації кобальту та хрому мають бактеріостатичні ефекти внаслідок гальмування формування біоплівки та бактеріальної проліферації [7]. У численних доповідях про випадок та невеликих серіях випадків були висвітлені питання про супутні НРМТ і ППІ [1,8-14] У одному драматичному прикладі, Judd та ін. визначили рівень інфікування 33% у серії з дев'яти пацієнтів, яким виконали ревізії з приводу НРМТ [8]. Два повідомлення про випадки захворювання описують супутні НРМТ та інфекцію, що призводить до масивного некрозу кісткової тканини та м'яких тканин у чотирьох пацієнтів, що свідчить про можливий зв'язок між НРМТ та важким пошкодженням тканини від ППІ [9,13].

Дані реєстру клініки Mayo показують підвищений ризик розвитку ППІ серед пацієнтів, які перенесли ендопротезування з МоМ парою тертя. Prieto та ін. повідомили, про 5,6% ревізій з приводу ППІ у 124 хворих після МоМ ендопротезування [15]. Хоча цей показник перевищив історичний рівень захворюваності 1,3%, автори стверджують, що підвищений ризик інфікування може бути пов'язаний з молекулярними ефектами НРМТ, вони відзначають, що причинно-наслідкові зв'язки не можуть бути встановлені, оскільки гістологічні докази не були виявлені у всіх випадках. Ще одне дослідження з реєстру клініки Mayo подібно відзначало збільшення захворюваності ППІ, що потребує ре-ревізії серед пацієнтів, яким ревізія виконувалась з приводу невдалого кульшового resurfacing (ендопротезування суглобових поверхонь). Хоча не всі ці зміни були безпосередньо пов'язані з НРМТ, Wyles та ін. не відмітили, що серед восьми пацієнтів, які мали ревізію з приводу НРМТ, два були інфікованими [16].

Кілька досліджень виявили високу частоту ППІ серед пацієнтів, які ревізуються з приводу НРМТ [1,15-18]. Однак деякі з цих досліджень надали чітке визначення, як НРМТ були діагностовані, а менше користувалися MSIS критеріями для встановлення діагнозу ППІ. Donell та ін. повідомляв про високий рівень ранніх невдач серед 652 МоМ ТЕКшС з 90 (13,8%) ревізіями кульшових суглобів, виконаних протягом 9 років [1]. В їх ревізійні когорті 9 пацієнтів (10%) мали глибоку інфекцію, але не було встановлено чіткого зв'язку між інтраопераційними даними щодо НРМТ та випадками ППІ.

Спроби чітко визначити особливості септичних невдач при МоМ ТЕКшС значною мірою сприяли нашому розумінні захворюваності на ППІ у пацієнтів з НРМТ. У серії в 104 ревізії МоМ ТЕКшС, Grammatopolous та співавт. виявили сім випадків ППІ (6,7%) [19]. Всі випадки ППІ були чітко визначені наявністю позитивних культур у двох окремих зразках тканини, і було відзначено, що вони також мають НРМТ. Використання більш жорстких критеріїв, ніж рекомендації MSIS, привело авторів до визнання того, що деякі випадки ППІ могли бути пропущені. Автор дійшов висновку, що захворюваність у 6,7%, зазначена в їх дослідженні, була дуже високою для передбачуваних асептичних ревізій у порівнянні з показником 2,7% у їхньому закладі для попередніх серій ревізій з жорстко-м'якими парами тертя. Навпаки, Kwon та ін. повідомили про когорту з 62 пацієнтів, ревізованих з приводу НРМТ, діагностика яких базувалась на основі клінічних та МРТ

ознак. Використовуючи критерії MSIS, вони виявили сім випадків ППІ (11%), які, на думку авторів, відповідали опублікованій літературі стосовно ревізій метал-поліетиленових пар тертя з посиланням на попередні дослідження.

Є кілька досліджень, які спростовують можливий зв'язок між НРМТ та більш високою частотою ППІ. Dimitriou та ін., Liow та ін., Matharu та ін. кожен демонструє рівень ППІ 2% або менше в їх когортах відповідно 178, 102 та 64 ревізій з приводу НРМТ [20-22]. Проте, в будь-якому з цих досліджень не описані діагностичні критерії, які використовувались для ідентифікації ППІ.

Зростаючий об'єм, як *in vitro*, так і клінічних даних свідчить, що НРМТ може сприяти розвитку змін перипротезних м'яких тканин, які спричинюють розвиток ППІ. Проте внаслідок невеликих розмірів вибірок, вираженої неоднорідності в дизайні дослідження та відсутності послідовного використання чітко визначених діагностичних критеріїв, якість доказів в даний час обмежена. На закінчення, хоча суперечливі докази з декількох серій випадків та деяких досліджень *in vitro* роблять остаточні висновки складними, переважання даних свідчать про те, що захворюваність ППІ зростає у пацієнтів цієї популяції.

Автори: *Paul Lachiewicz, Brett Levine, Daniel Schweitzer, Ianiv Klaber, Francisco Bengoa.*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи слід регулярно проводити оцінку рівня іонів металів в крові (кобальт (Co) та хрому (Cr)) при обстеженні пацієнта з болями після ендопротезування?

Рекомендація: Не існує даних, що пропонують повсякденну оцінку рівня іонів металу у сироватці крові (Co, Cr) у всіх пацієнтів з болями після ендопротезування. Може бути раціональною другорядна оцінка рівня металів у болючих суглобах після МоМ ТЕКшС, кульшового resurfacing, використання модульних стегнових компонентів і в певних випадках метал-поліетиленового (МоП) ТЕКшС в яких є підозра на корозію конуса.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 92%, не погодилися — 4%, утрималися — 4% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Повернення до використання кульшового МоМ resurfacing та МоМ ТЕКшС з великими голівками мали непередбачені ускладнення, пов'язані з підвищеними локальними рівнями Co і Cr. Ці рівні можуть бути пов'язані з некрозом тканин, остеолізом, пізньою дислокацією та рідко, з системними ускладненнями [1-3]. Оцінка рівня металів в пацієнтів з больовим синдромом після МоМ ТЕКшС, кульшового МоМ resurfacing, використання модульних стегнових компонентів є добре прийнятою, і зазвичай супроводжується прогресивними методами візуалізації [1-4]. Рівні іонів металу послідовно перевищують вихідні значення після МоМ ТЕКшС, кульшового МоМ resurfacing, однак відсутній консенсус щодо порогового значення рівня металу для хірургічного втручання [5]. Насправді, Matharu та ін. повідомили про кращу діагностику несприятливих реакцій після МоМ ТЕКшС / кульшового МоМ resurfacing, якщо використовуються імплант-специфічні порогові значення [6].

Пацієнти з МоП або метал-керамічною (МоК) парами тертя мають значно нижчі концентрації іонів в крові, ніж ті, що мають МоМ пари [5]. Винятково, глибока інфекція при МоМ ТЕКшС може протікати одночасно з некрозом тканин, металозом та підвищеним вмістом іонів металів в сироватці. Як правило, рівні металів отримують в якості вихідних значень в цих випадках після отримання первинних скринінгових досліджень, таких як серійні рентгенограми та лабораторії тести на інфекцію (наприклад, ШОЕ, СРП). Деякі аспекти, які можуть збільшити підозру на підвищення рівня металу, включають: CoCr голівка на CoCr ніжці, встановлені імплантати з великим офсетом, вертикально орієнтовані МоМ ацетабулярні компоненти, двостороннє МоМ ТЕКшС, жіноча стать, підвищена активність, ожиріння, імплантанти з подвійною мобільністбю і імплантати з поганою репутацією [7,8]. Проте в останньому звіті про хворобу виявлено НРМТ при МоМ ТЕКшС без підвищеного рівня металу в сироватці крові [9].

Протягом останніх п'яти років було зареєстровано декілька повідомлень про корозію конусного з'єднання голівки та ніжки [4, 10-12]. Клінічна картина НРМТ включає в себе деякі види симптомів з кульшового суглоба (наприклад, дискомфорт в зоні суглоба, слабкість, набряк тощо), пізній вивих або рідкісні системні симптоми. Було висловлено припущення, що для пацієнтів з симптоматичним МоР ТЕКшС слід отримувати рівні металів (наприклад, Co і Cr). У кількох невеликих серіях хворих діагноз НРМТ, пов'язаний з корозією конуса також є пов'язаний з концентрацією сироваткового Co > 1ppb (1нг/г), при цьому рівень Co підвищувався вище рівня Cr [11,13]. ШОЕ та СРП можуть бути підвищені в близько 50% пацієнтів з корозією конуса, що викликає плутанину з можливим діагнозом інфекції [10, 11]. Існують деякі дані, що МоП ТЕКшС деяких виробників може бути більше схильні до розвитку симптоматичної корозії конуса [10, 11, 14, 15]. Загалом, оцінка рівня металу, як правило, є елементом другої або третьої лінії болючого МоП ТЕКшС, і в даний час рутинна оцінка цих рівнів не може бути показана через коштовність цих тестів та порівняно низької частоти корозії конусного з'єднання.

Немає даних, які б рекомендували рутинну оцінку рівня металів у симптоматичних пацієнтів з КоК, КоП, оксид цирконію-поліетиленовим ТЕКшС, будь-яким ендопротезуванням колінного суглоба або іншими ортопедичними імплантатами. Використання визначення рівня металу в крові, як частина алгоритмічного підходу до обстеження болючого суглоба є прийнятним; однак, це має відбутися після того, як спочатку досліджуються більш поширені причини невдачі ТЕКшС.

Автори: *Carlos Bracho, Rafael J. Sierra, Rene Mihaliu, Craig J. Della Valle, Linda Suleiman*

ЗАПИТАННЯ 9: Як діагностується ППІ при наявності несприятливих місцевих тканинних реакцій (НРМТ)?

Рекомендація: Діагноз ППІ в присутності НРМТ є складним завданням, тому що багато загальноприйнятих тестів для діагностики можуть бути хибно позитивними. Агресивний підхід до передопераційної оцінки, включаючи аспірацію кульшового суглоба рекомендований в такому випадку. Тестування синовіальної рідини на лейкоцитарну естеразу (ЛЕ) виявляється як здійсненне, недороге і надійне

дослідження для діагностики ППІ при НРМТ. Не має доказів на підтримку інших синовіальних біомаркерів при діагностиці ППІ в присутності НРМТ.

Рівень доказовості:

ТЕСТ	СИЛА ДОКАЗІВ
Клінічні та радіологічні ознаки	Консенсус. Не має доказів на підтримку при діагностиці ППІ в присутності НРМТ.
Сироваткові маркери (ШОЕ, СРП)	Сильний
Кількість синовіальних лейкоцитів, % поліморфноядерних лейкоцитів	Сильний
Лейкоцитарна естераза синовіальної рідини	Помірний
СРП синовіальної рідини	Обмежений
Інші синовіальні маркери	Консенсус. Не має доказів на підтримку при діагностиці ППІ в присутності НРМТ.

Підсумки голосування: погодилися — 84%, не погодилися — 7%, утрималися — 9% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

НРМТ стають все більш поширеним ускладненням при наявності невдалого МоМ ендопротеза та корозії в місті з'єднання голівки-шийки [1,2]. Багато ознак і симптомів НРМТ імітують ППІ, включаючи біль, обмежений діапазон рухів, набряк навколо стегна та наявність гнійної рідини, що спостерігається в ході операції або під час аспірації [3-5]. Крім того, багато з загальноприйнятих маркерів для діагностики ППІ, включаючи ШОЕ, СРП, кількість синовіальних лейкоцитів і % нейтрофілів, альфа -дефенсин синовіальної рідини, всі, як повідомлялося, мають вищий, ніж очікуваний, рівень хибно позитивних результатів при обстеженні на НРМТ. Отже, діагноз ППІ є дуже складним у цьому сценарії.

Клінічні та рентгенологічні дані:

Немає підтверджуючих доказів точності клінічних та радіологічних (тобто рентгенівських, КТ та МРТ) ознак для діагностики ППІ при наявності НРМТ. Тим не менше, за консенсусом їх слід вважати основними для підозри в початковому діагнозі.

Перша доповідь, що описує проблеми діагностики ППІ в умовах невдалого МоМ ендопротезування, була зроблена Mikhael [4]. Вони повідомляли про двох пацієнтів з невдалим МоМ ТЕКшС. Ці два пацієнти демонстрували біль та підвищені сироваткові запальні маркери, які імітували інфекцію. Аналогічно, Cooper та ін. описали декілька пацієнтів які мали східні прояви, включаючи гнійну синовіальну рідину під час операції [2]. Це було одне з перших повідомлень про симптоматичне НРМТ, що є наслідком корозії в місті з'єднання голівки з шийкою в МоП ендопротезі. Згодом, в декількох звітах було зазначено, що підрахунок і диференціація синовіальних лейкоцитів може бути хибнопозитивним у цих умовах. Автори: відзначають, що хибно позитивність може бути наслідком наявності клітинного дебриса, що спричиняє помилки в автоматизованому підрахунку синовіальних лейкоцитів та їх диференціації [6-8]. Тому, у випадку з НРМТ, рекомендовано мануальний підрахунок синовіальних лейкоцитів [4-6,9].

Yi зі співавторами провели найбільше дослідження, що зосереджує увагу на діагностиці ППІ при ревізії кульшових суглобів через НРМТ [7]. У цьому

ретроспективному дослідженні було розглянуто 150 невдалих ТЕКшС. У цьому дослідженні спеціально зазначено передопераційні рівні сироваткових ШОЕ, СРП та кількість синовіальних лейкоцитів та їх диференціацію. У цілому в 19 пацієнтів зустрілись MSIS критерії ППІ. З 141 спроби підрахунку синовіальних лейкоцитів 47 зразків (33%) мали синовіальну рідину, яка була визнана неточною або ненадійною через наявність у зразку клітинного та металевого дебрісу, згустків або деяких інших аномалій. Їм вдалося зробити висновок, що автоматичний підрахунок синовіальних лейкоцитів був схильний до хибнопозитивних результатів і слід лише покладатися на те результати, які було отримані в результаті мануального підрахунку [7]. У аналогічному дослідженні Wyles та ін. повідомлено про 39 пацієнтів, з яких чотири вважалися інфікованими [10]. Тим не менше, підрахунок кількості синовіальних лейкоцитів не можливо було виконати у 33% зразків через якість зразка [10]. Це призвело Wyles та ін. припустити, що диференціація лейкоцитів була найкращим діагностичним тестом [6, 10].

Синовіальний СРП був запропонований як простий, економічно ефективний тест для покращення діагностики ППІ через кілька звітів про підвищення його рівня в синовіальній рідині [11]. Однак, порогове значення синовіального СРП змінювалось в кожному дослідженні: 2,8 мг / л, 3,65 мг / л, 6,6 мг / л, 9,5 мг / л і 12,2 мг / л [12-14], і необхідні подальші дослідження, щоб визначити корисність цього вимірювання.

Tischler та ін. повідомили про використання ЛЕ тесту, як доповнення для швидкої діагностики ППІ. У цьому дослідженні розглянуто 76 пацієнтів, яким проведено ревізійне втручання з приводу МоМ ТЕКшС або корозії в модульному з'єднанні [15]. В п'ятьох пацієнтів виявили глибоку інфекцію. На жаль, слід було виключити 15 зразків, оскільки важка зміна кольору синовіальної рідини була причиною ненадійної інтерпретації результату, що є відомим недоліком цієї методики [15,16]. У той час як ЛЕ стрічка мала адекватну чутливість (80%) і специфічність (93%), позитивне прогностичне значення було слабким, лише 50% [15]. Вказано, що негативна прогностична цінність становить 98%, однак пропонуючи використовувати ЛЕ, як тест «виключення». Крім того ЛЕ тест мав другий по силі результат у порівнянні з чутливістю кількості синовіальних лейкоцитів. На основі цих результатів, а також результатів інших досліджень, тест-смужки ЛЕ можуть бути цінним інтраопераційним тестом для диференціювання ППІ від асептичних випадків [15,17,18].

Альфа-дефенсин був запропонований як точний тест для діагностики ППІ через його високу чутливість та специфічність [19-24]. Okroj та ін. провели багатоцентровий ретроспективний огляд 26 пацієнтів, які мали діагноз НРМТ, і яким проводили альфа-дефенсиновий тест [25]. Один пацієнт у дослідженні відповідав критеріям MSIS для ППІ. Проте альфа-дефенсин був позитивним у 9 з 26 кульшових суглобів, у тому числі 8 хибнопозитивних (31%). Окрім позитивного альфа-дефенсину, всі вісім пацієнтів були позитивними щодо Synovasure. Проте п'ять з восьми позитивних результатів Synovasure включали попередження, що вони можуть бути хибнопозитивними. На жаль, як і кількість синовіальних лейкоцитів, альфа-дефенсин схильний до хибнопозитивних результатів в умовах НРМТ [25].

Гістопатологія часто використовується для діагностики ППІ, як це рекомендовано практичним клінічним керівництвом Американської асоціації ортопедичних хірургів (AAOS) так і критеріями MSIS [26]. Grammatopoulos та співавт.

вивчили 104 випадка невдалого МоМ ТЕКшС. Вони визначили сім інфікованих кульшових суглобів та запропонували стандартний критерій для гістопатологічної діагностики ППІ, що перевищує п'ять поліморфноядерних нейтрофілів в полі зору [27].

Багато досліджень з діагностики ППІ нещодавно перенесли фокус на синовіальну рідину, бо це місце первинної інфекції. Крім того, використання синовіальної рідини для сприяння діагностиці теоретично є більш чутливим, ніж сироваткові вимірювання. Багато антимікробних пептидів та запальних цитокінів були запропоновані як синовіальні біомаркери вказуючи на інфекцію [21]. Серед них є СРП, інтерлейкінін-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-17A, інтерферон-γ, фактор некрозу пухлини та катетицидин LL-37. Біомаркери синовіальної рідини альфа-дефенсин, IL-6 та IL-8 демонстрували високу чутливість для діагностики ППІ і потенційно могли застосовуватися в комбінації для діагностики цієї проблеми [13,14,24]. Проте дослідження нечисленні, і немає підтверджувальних даних про ці біомаркери як інструментів для діагностики ППІ у випадках НРМТ.

З огляду на ці висновки, під час оцінювання пацієнтів на ППІ в умовах НРМТ слід застосовувати більш агресивний підхід. Зокрема, перед проведенням ревізійної хірургії рекомендується отримати аспірацію кульшового суглоба, щоб отримати культуру. Ці результати можуть бути включені в оцінку в комбінації з мануальним підрахунком синовіальних лейкоцитів та їх диференціюванням. ЛЕ — тест також може бути використаний, як доповнення до діагностики, припускаючи, що зразок не забруднений надлишковим металевим дебрісом або кров'ю, що робить тест ненадійною. Цей підхід дає хірургу уявлення вигляду суглоба перед ревізією.

2.3. Лабораторні аналізи

Автори: *Noam Shohat, Susan Odum*

ЗАПИТАННЯ 1: Яка прийнятна чутливість, специфічність, негативна прогностична цінність (НПЦ) та позитивна прогностична цінність (ППЦ) діагностичного інструменту для встановлення діагнозу ППІ?

Рекомендація: Дійсність діагностичного інструменту традиційно вимірюється чутливістю, специфічністю, ППЦ і НПЦ. Відмінний діагностичний інструмент зможе правильно класифікувати 100% пацієнтів з ППІ, як інфікованих та 100% асептичних хворими як неінфікованих. Без ідеального тесту ми повинні балансувати між чутливістю та специфікою; збільшення одного може зменшити інше. Для зменшення рівня хибнопозитивних і хибнонегативних результатів надзвичайно важливо враховувати ймовірність попереднього тестування на інфекцію, отриману від факторів ризику пацієнта, клінічного обстеження та будь-яких інших тестів, доступних для оцінки.

Таблиця 1. Різноманітність діагностичних інструментів для ППІ

Тести	Чутливість (95% ДІ)	Специфічність (95% ДІ)	Позитивна прогностична цінність (95% ДІ)	Негативна прогностична цінність (95% ДІ)
Сироваткові тести	98,5% (96,2-99,6)	100% (97,6-100)	100% (100-100)	97,5% (93,7-99,1)
Синовіальні тести	100% * (98,3-100)	100% (85,2-100)	100% (100-100)	100% (100-100)
Інтраопераційні результати	92,9% (80,5-98,5)	95,8% (78,8-99,9)	97,5% (85,1- 99,6)	88,5% (72,0-95,8)
Загальна	96,9% (93,8-98,8)	99,5% (97,2-100)	100% (99,7-100)	96,7% (93,3-98,4)

ДІ — довірчий інтервал

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 79%, не погодилися — 10 %, утрималися — 11% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Дійсність діагностичного інструменту традиційно вимірюється чутливістю, специфікою, ППЦ і НПЦ. Дійсність — це точність тесту, або тест вимірює те, що він повинен вимірювати. Відмінний діагностичний інструмент зможе правильно класифікувати 100% пацієнтів з ППІ, як інфікованих та 100% асептичних хворими як неінфікованих. Без ідеального тесту ми повинні балансувати між чутливістю та специфікою; збільшення одного може зменшити інше. Для зменшення рівня хибнопозитивних і хибнонегативних результатів надзвичайно важливо враховувати ймовірність попереднього тестування на інфекцію, отриману від факторів ризику пацієнта, клінічного обстеження та будь-яких інших тестів, доступних для оцінки.

Якщо ви маєте справу з пацієнтом з невдалим випадком тотального ендопротезування ППІ завжди слід мати на увазі. У різних точках та строках обстеження ми готові прийняти різну чутливість та специфічність. У нещодавньому дослідженні використовувався покроковий підхід до розробки доказового алгоритму для діагностики ППІ. Цей покроковий підхід дозволяє нам максимально збільшити чутливість та специфічність кожного кроку на основі часу зустрічі, наявних попередніх тестів та інвазивності (табл. 1).

При першій зустрічі з пацієнтом ми, як правило, покладаємося на фактори ризику, клінічні результати та прості маркери сироватки, що в подальшому спрямовує нас. На ранній стадії ми хочемо, щоб випробування були максимально чутливими, оскільки неправильне діагностування інфекції, як асептичного випадка може призвести до руйнівних наслідків. Цікаво, що навіть якщо сироваткові тести (як інструмент скринінгу) є негативним, ризик ППІ становить 2,5%. Це підкреслює важливість попередньої ймовірності, пацієнти з високою клінічною підозрою на основі термінів від останньої операції (<2 років), кількості операцій на суглобі і позитивних клінічних ознак, таких як еритема, тахікардія та знижений діапазон рухів повинні пройти більш глибоке обстеження для підвищення чутливості на цьому етапі [4-7].

Аспірація синовіальної рідини є наступним кроком у дослідженні. В останні роки численні маркери виявилися високочутливими та специфічними [8-15]. Той факт, що пацієнти, які пройшли тестування синовіальної рідини, вже визначені

як такі, що мають високий ризик розвитку ППІ, додавання переваг більших знань про аналіз синовіальної рідини, накопичене за останні роки, дозволяє практикуючому лікарю провести дуже хороший тест з високою чутливістю (100%) і специфічністю (100%). Більшість пацієнтів буде діагностовано на цьому етапі.

Якщо до цього пункту не встановлено певного діагнозу, слід використовувати інтраопераційні результати, щоб допомогти в діагностиці. Пацієнти, не діагностовані як інфіковані або асептичні, на даному етапі зазвичай є пацієнтами з «сухим суглобом» або відкритою формою інфекцією, при якій діагноз є складним. Таким чином, цей етап має порівняно низьку чутливість та специфічність, а у 15% пацієнтів, які досягли цієї стадії, діагноз неможливий. Ці пацієнти часто зустрічаються в клінічній практиці та представляють справжню діагностичну проблему. Вказівка на цю унікальну групу пацієнтів сприяє підвищенню обізнаності як у клінічній практиці, так і закликає до подальших досліджень та нових технологій для зменшення кількості пацієнтів у сірій області, намагаючись покращити чутливість та специфічність цих пацієнтів, які перебувають на межі.

Автори: *Монрі Montri D. Wongworawat, Jay Shah, Grigor Grigoryan, Jonathan D. Creech*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи виключає діагноз ППІ рівень обох показників і ШОЕ і СРП нижче порогових значень для ППІ?

Рекомендація: рівень основних показників ШОЕ і СРП нижче порогових значень (визначених MSIS та Міжнародною консенсусною нарадою (ICM)) не виключає діагностування ППІ. Рівні ШОЕ і СРП в сироватці крові можуть бути нормальними у деяких випадках ППІ, спричинених повільно зростаючими організмами.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 100%, не погодилися — 0 %, утрималися — 0% (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Діагностика ППІ є однією з найбільших проблем, з якими стикається ортопедична спільнота. Немає абсолютного тесту для діагностики; отже, для пацієнта, якого підозрюють в ППІ, клініцистам доводиться застосовувати комбінацію тестів. Перше визначення для ППІ було розроблено MSIS, яке згодом було модифіковано ICM по ППІ в 2013 році. На основі цього визначення порогове значення для ШОЕ було визначено як> 30 мм / год, а для СРП > 10 мг / л, (> 100 мг / л для гострих ППІ) [1]. Відповідно до діагностичних рекомендацій AAOS, сироваткові ШОЕ і СРП є першою лінією для відбору пацієнтів, які підозрюються в ППІ [2]. У документі, що вводить критерії MSIS для діагностики ППІ, ясно зазначено, що деякі діагностичні маркери, включаючи ШОЕ і СРП, можуть бути нормальними у присутності ППІ, викликані повільно зростаючими організмами, які не викликають фізіологічного запалення, такі як Cutibacterium (C. acnes) [3-5].

McArthur та співавт. [6] повідомили про 4% захворюваності на ППІ, які були серонегативними (негативна ШОЕ та СРП). Більшість пацієнтів у цьому дослідженні, які мали ППІ, були інфіковані повільно зростаючими організмами, включаючи коагулазонегативні стафілококи, *C. acnes і Corynebacterium*. Три пацієнта в

їх когорті були інфіковані вірулентними організмами; однак всі вони отримали антибіотики до їх діагностичної обробки. Nozdo та співавт. [7] повідомляють, що випадки ППІ з *C. acnes* індукують більш м'яку системну відповідь у порівнянні з метициліночутливим *Staphylococcus aureus* (MSSA), і що висока клінічна підозра і тривала інкубація культури були необхідними для діагностики ППІ у цих пацієнтів. У іншому дослідженні Figa та співавт. [8] показали, що при ППІ викликанній *P. acnes* порогові значення для ШОЕ та СРП були нижчі у більш ніж половині їхньої когорти.

Комбіновані ШОЕ та СРП також часто хибнонегативні. Johnson та ін. [9] повідомили про хибнонегативний показник 11,1% для комбінованих ШОЕ та СРП, коли критерії MSIS були застосовані для діагностики. Автори: прийшли до висновку, що це пов'язано з недостатньою запальною відповіддю, в деяких пацієнтів з ППІ, що призводить до пригнічених серологічних рівнів. Інші дослідження відповідали цьому висновку: Saleh та ін. [10] дійшов висновку, що комбіноване ШОЕ та СРП підвищили специфічність за рахунок чутливості. Shahi та співавт. [11] повідомили, що чутливість та специфічність комбінованої ШОЕ та СРП становить 84 і 47%, відповідно.

Призначення терапевтичних антибіотиків до діагностичної обробки пацієнтів з ППІ також може бути причиною хибнонегативного ШОЕ та СРП. Це може бути додатковим джерелом пропущених діагнозів ППІСІЯ, якщо тільки ШОЕ та СРП використовуються для скринінгу, як це було показано в дослідженні Shahi та співавт. [12].

Діагноз гострої ППІ у ранньому післяопераційному періоді також є складним завданням, оскільки ці маркери, як правило, підвищені на цій стадії. Alijanipour та співавт. [13] зробив ретроспективне дослідження та дослідив запропоновані пороги для серологічних маркерів. Автори: дійшли висновку, що для оцінки пацієнтів в ранньому післяопераційному періоді слід застосовувати інший поріг. В іншому дослідженні Yi та співавт. [14] повідомляють, що оптимальні порогові значення для діагностики ППІ у ранньому післяопераційному періоді повинні бути більшим, ніж ті, які традиційно використовуються та рекомендовані MSIS.

На закінчення, хоча сироваткова ШОЕ і СРП є першою лінією для скринінгу ППІ, негативний результат тесту не виключає можливості інфікування. Хірурги повинні усвідомлювати цей факт і враховувати величезний тягар неправильно діагностованих ППІ, при наявності високої клінічної підозри ми рекомендуємо провести комплексну роботу, використовуючи комбінацію тестів для спростування або підтвердження можливості інфікування.

Автори: *Majd Tarabichi, AliSina Shahi*

ЗАПИТАННЯ 3: Яка діагностична точність та порогове значення D-димера при діагностиці ППІ?

Рекомендація: недавня література підтримує використання D-димера як серологічного маркера для діагностики ППІ. Показано, що D-димер краще працює при пороговому значені 850 нг / мл. Проте цей поріг був визначений внутрішньо з когорти в одному навчальному закладі. Потрібні подальші дослідження, щоб підтвердити цей поріг або встановити більш суворий.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 74%, не погодилися — 16 %, утрималися — 10% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Серологічні маркери, як правило, є дослідженнями першої лінії у пацієнтів, підозрюваних у наявності ППІ [1]. Поточна практика, продиктована рекомендаціями Американською Академією ортопедичних хірургів (AAOS), рекомендує збір крові для вимірювання швидкості седиментації еритроцитів в сироватці та С-реактивного протеїну. Ці тести не відповідають потребам в декількох аспектах. Ці тести можуть бути хибно підвищені у пацієнтів із системним запальним станом або іншою суглобовою інфекцією [2,3]. По-друге, ШОЕ та СРП можуть спричинити хибний негативний результат у пацієнтів, інфікованих організмами з низьким рівнем вірулентності, таких як *Cutibacterium* (*C. acnes*) [4]. Нарешті, ШОЕ та СРП можуть бути фізіологічно підвищеними в ранньому післяопераційному періоді, що ускладнює інтерпретацію в гострих умовах [5-7]. З огляду на ці недоліки, існує очевидна потреба в альтернативних серологічних маркерах.

D-димер, продукт деградації фібрину, є повсюдним тестом, який використовувався як скринінговий тест у пацієнтів з підозрою на емболію легенів [8-10]. У дослідженні Shahi та співавт. [11], послідовна серія з 143 ревізій як септичної, так і асептичної, в яких брали кров до операції та відправляли в лабораторію для вимірювання сироваткового D-димеру, ШОЕ та СРП. Використовуючи критерії MSIS [12] як золотого стандарту та поріг D-димера 850 нг / мл, D-димер продемонстрував чутливість та специфічність 89% та 93%. ШОЕ та СРП продемонстрували чутливість 73% та 79%, а специфічність — 78% та 80% відповідно. В іншому дослідженні, проведеному Lee і співавторами, зразки крові брали до операції, після операції на 1, 2, 3, дні та 2 і 6 тижні. Кров була відправлена для вимірювання сироваткового D-димера, ШОЕ та СРП [13]. Загалом, ШОЕ не нормалізувався до 6 тижнів після операції, тоді як СРП залишався підвищеним до 2 тижнів після операції. Рівні D-димерів нормалізуються після 2-го дня після операції. Таким чином, переваги D-димера є подвійними: чудова чутливість та специфічність, а також швидке зниження до вихідних рівнів після хірургічного втручання, що дозволяє застосовувати при оцінці підозрюваного на гостру ППІ.

Незважаючи на те, що D-димер перевершив як ШОЕ, так і СРП при порозі 850 нг / мл, важливо зазначити, що цей поріг був розрахований внутрішньо для максимального підвищення продуктивності D-димера в цій специфічній когорті. Великі когорти потрібні не тільки для подальшого підтвердження D-димера як серологічного маркерів ППІ, але також для розробки порога D- димера, який може бути використаний у всьому світі. З огляду на чудову діагностичну ефективність та універсальність наявності в лікарнях, ми рекомендуємо планомірне використання D-димера як частини бактеріологічних маркерів, що використовуються для оцінки пацієнта з підозрою на ППІ.

Автори: *Jess H. Lonner, Yale Fillingham, Hany Bedair*

ЗАПИТАННЯ 4: Як змінюється рівень кількості лейкоцитів та відсоток нейтрофілів у синовіальній рідині з часом після ендопротезування?

Рекомендація: Рівень кількості лейкоцитів і відсоток нейтрофілів у синовіальної рідини знижується з плином часу після первинного ендопротезування. Останнє є обгрунтуванням використання різних порогових значень для цих параметрів при діагностиці гострих та хронічних перипротезних інфекцій (ППІ).

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90%, не погодилися — 4 %, утрималися — 6% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Ми визнали, що синовіальний склад змінюється в міру збільшення післяопераційного часу, що є причиною окремих оптимальних порогових значень при діагностиці гострих та хронічних ППІ. Під час останньої консенсусної зустрічі рекомендувалось порогове значення кількості синовіальних білих кров'яних клітин (СЛ) > 10 000 клітин/мкл і > 90% поліморфноядерних нейтрофілів (ПМН) для гострої ППІ (<6 тижнів після операції) [1] Аналогічним чином, значення синовиальних білих кров'яних клітин для хронічного ППІ склало > 3000 клітин / мкл, а нейтрофілів > 80% [1]. Коли оптимальні порогові значення налаштовані на проміжок часу після операції для диференціювання гострих та хронічних ППІ, синовіальний аналіз залишається дуже надійним діагностичним інструментом з аналогічною діагностичною точністю між гострими та хронічними ППІ.

Незважаючи на те, що коригування кількості лейкоцитів та відсоток нейтрофілів покращили діагностичну точність при гострій та хронічній ППІ, ми маємо обмежене розуміння зміни надійності синовіального аналізу тиждень за тижнем. Наприклад, ми не маємо глибокого розуміння того, чи застосовується однаковий поріг через два тижні та шість тижнів після операції таку ж діагностичну надійність. Оскільки у нас немає літератури для порівняння конкретно запропонованої ситуації, ми повинні якісно порівнювати два дослідження з використанням аналогічних значень порогових значень у різні періоди після операції.

Kim і співавт. і Bedair та ін. кожен досліджував діагностичну акуратність із схожими оптимальними пороговими значеннями синовіального аналізу в ранньому післяопераційному періоді після первинного ТЕКС; однак, кожен застосовував різні критерій включення пацієнтів — три та шість тижнів відповідно [4, 6]. Застосовуючи поріг для синовіальних лейкоцитів > 11 200 клітин/мкл, Кім та ін. мали чутливість, специфічність, позитивне прогностичне значення (ППЦ) та негативне прогностичне значення (НПЦ) відповідно 100, 98,9, 65,4 та 100% [6]. Аналогічним чином, відсоток ПМН> 88% мав чутливість, специфічність, ППЦ та НПЦ відповідно 100, 65,6, 5,7 і 100% відповідно [6].

Коли порівняли діагностичні характеристиками, опубліковані Bedair та ін. (Табл. 1), ці два дослідження продемонстрували подібну діагностичну точність для синовіальних лейкоцитів та відсотка ПМН. Таким чином, збільшення часового проміжку післяопераційного періоду, здається, має обмежений вплив на точність діагностики між 3 та 6 тижнями після операції. Тим не менш, це ж може не збігатися з діагнозом хронічної ППІ.

Крістенсен та інші. досліджували ефект збільшення часу інтервалів на синовіальний аналіз у пацієнтів з ТЕКС, які пройшли аспірацію як частину оцінки для ППІ, і в кінцевому підсумку були визначені, що не мають ППІ [7]. Автори: досліджували синовіальний аналіз в терміни ≤45 днів, від 45 до 90 днів, від 3 місяців до 1 року та від 1 до 2 років після операції. Їх дані продемонстрували що показник синовіальних лейкоцитів та відсоток ПМН, нормалізується в проміжку від трьох місяців до одного року після операції [7]. В результаті, можливо збільшення післяопераційних інтервалів часу може змінити інтерпретацію синовіального аналізу при встановленні діагноза хронічної ППІ.

Таблиця 1. Порогові значення синовіальних параметрів

Перемінна / Статистичний тест	Гостра ППІ кульшового суглоба [2]	Хронічна ППІ кульшового суглоба [3]	Гостра ППІ колінного суглоба [4]	Хронічна ППІ колінного суглоба [5]
Порогові значення СЛ (кл/мл) ПМН (%)	> 12 800; > 89%	> 3,966; > 80%	> 10700; > 89%	> 3000; > 80%
Чутливість, СЛ/ПМН	89%; 81%	89,5%; 92,1%	95%; 84%	80,6%; 83,9%
Специфічність СЛ/ПМН	100%; 90%	91,2%; 85,8%	91%; 69%	91,2%; 94,9%
ППЦ СЛ/ПМН	100%; 91%	76,4%; 59,3%	62%; 29%	67,5%; 78,8%
НПЦ СЛ/ПМН	88%; 79%	97,5%; 98,0%	99%; 97%	95,4%; 96,3%

Автори: *Stergios Lazarinis, Carl Deirmengian, Hannah Eriksson*

ЗАПИТАННЯ 5: Яка роль альфа-дефенсину в діагностиці ППІ?

Рекомендація: Вимірювання альфа-дефенсину в синовіальній рідині є доповненням до існуючих діагностичних тестів для ППІ.

Рівень доказовості: помірний

Підсумки голосування: погодилися — 82%, не погодилися — 14 %, утрималися — 4% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Альфа-дефенсини — антимікробні пептиди, що виділяються нейтрофілами у відповідь на патогенні мікроорганізми. Вони можуть бути виміряні в синовіальній рідині і були запропоновані як індикатор для ППІ. Використання альфа-дефенсину як діагностичного маркера ППІ було вперше представлено Deirmengian та ін. в 2014 році [1]. Існує два комерційно доступні способи вимірювання альфа-дефенсину в синовіальній рідині: (1) імуноферментний аналіз альфа-дефенсину на основі імуносорбентного аналізу (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, США), який дає числовий показник в межах 24 години і (2) імунохроматографічний аналіз альфа-дефенсину на тест-смужках (Zimmer Biomet, Warsaw, IN, США), який дає бінарне відображення протягом декількох хвилин. Обидва аналізи були розроблені з наміром відповідати критеріям MSIS, як золотому стандарту для діагностики ППІ.

Лабораторний тест на альфа-дефенсин.

Альфа-дефенсиновий лабораторний імунологічний аналіз вимірює концентрацію альфа-дефенсину в синовіальній рідині, забезпечуючи результати відносно

співвідношення сигналу / поріг. Ця форма аналізу була вивчена в багатьох установах, включаючи Інститут Ротмана, Клініка Майо в Арізоні, Клівлендська клініка (Клівленд), Клівлендська клініка (Флорида) [4] та HELIOS ENDO-Klinik [5]. Наведена нижче таблиця демонструє результати цих досліджень. І чутливість і специфічність лабораторного тесту альфа-дефенсинсу перевищують 95% при використанні консенсусних критеріїв MSIS для ППІ, як золотого стандарту.

Таблиця 1. Дослідження альфа-дефенсину на основі лабораторного імунологічний аналізу.

Установа	N	Золотий Стандарт	Чутливість	Специфічність
Rothman Institute	149	MSIS Criteria	97% (3637)	96% (107/112)
Mayo Clinic Arizona	61	MSIS Criteria	100% (33/33)	95% (83/87)
Cleveland Clinic	111	MSIS Criteria	100% (24/24)	98% (53/54)
HELIOS ENDO-Klinik	156	MSIS Criteria	97% (28/29)	97% (123/127)
Cleveland Clinic Florida	70	MSIS Criteria	97% (34/35)	97% (34/35)
Combined	547		98.1% (95%CI: 95-100%)	96.4% (95%CI:94-98%)

Окрім окремих досліджень, були проведені метааналітичні дослідження лабораторного тесту на альфа-дефенсин. Lee і співавт. [6] провели метааналіз ефективності кількості синовіальних лейкоцитів, ПМН%, С-реактивного протеїну, альфа-дефенсину, лейкоцитарної естерази, інтерлейкіну-6 (IL-6), IL -8 та культури при діагностиці ППІ. Вони виявили, що лабораторний тест на альфа-дефенсин, продемонстрував найвищу чутливість (97%) серед будь-якого індивідуального тесту на ППІ. Жоден інший тест у цьому метааналізі не мав чутливості> 90%. В цьому ж дослідженні було встановлено, що альфа-дефенсиновий тест демонструє найвищий рівень специфічності (96%) чим будь-який індивідуальний тест на ППІ. Мета-аналіз Yuan та співавт. [7] виявили, що тест альфа-дефенсину мав чутливість 96% та специфічність 95%. Аналогічно, мета-аналіз Li зі співавторами [8] продемонструвала чутливість 98% та специфічність 97%.

Імунохроматографічний аналіз альфа-дефенсину на тест-смужках (Lateral flow test, ЛФ-тест)

ЛФ-тест на альфа-дефенсин — це швидкий тест, який можна виконати в операційній кімнаті. Користувач повинен дотримуватися інструкцій пристрою та застосовувати синовіальну рідину, а потім — період очікування, який продемонструє присутність або відсутність лінії. Наявність лінії означає позитивний тест. Очевидно, що результати цього пристрою залежать не тільки від властивих діагностичних характеристик тесту, а й від дотриманням інструкцій по використанню. Література, що звітує про результати випробувань ЛФ-тесту на альфа-дефенсин, не є такою ж послідовною або контрольованою, як література з лабораторного тесту. Наприклад, оскільки всі основні дослідження, що свідчать про лабораторний аналіз, є відносно великими та використовують критерії MSIS, як золотий стандарт, дослідження, що проводять аналіз ЛФ-тесту, дуже різняться у кількості пацієнтів і не всі строго використовують критерії MSIS або критерії міжнародного консенсусу (ICM).

Чотири невеликих дослідження, кожне з яких мало дуже мало ППІ і дуже великі довірчі інтервали (ДІ), повідомляють про їх початковий досвід з ЛФ-тестом на альфа-дефенсин. Нижче наведено таблицю, яка підсумовує їхні результати.

Важливо зазначити, що в доповіді Sigmund та співавт. [9] була методологічно обмежена відсутністю результатів по синовіальних лейкоцитів і ПМН% для діагностики, а також за рахунок включення дуже великої кількості аспіратів з суглобів зі спейсером. І Kasparek, зі співавторами [10] і Sigmund зі співавторами [9] запропонували, що замість frozen section (заморожених зразків) гістології під час операції можна було б застосовувати ЛФ-тест на альфа-дефенсин, враховуючи очевидну еквівалентність методів у своїх дослідженнях. Однак, враховуючи дуже малі цифри та дуже великі довірчі інтервали в цих чотирьох дослідженнях, важко зробити якісь суттєві висновки.

Таблиця 2. Малі дослідження які вивчали ЛФ-тест на альфа-дефенсин.

Автор	N	ППІ	Золотий Стандарт	Чутливість	Специфічність
Kasparek et al. [10]	40	12	ICM	67% (35-89)	93% (75-99)
Sigmund et al.[9]	50	13	Modified MSIS	69% (46-92)	94% (84-100)
Suda et al.[11]	30	13	MSIS	77% (no range)	82% (no range)
Balato et al.[12]	51	16	ICM	88% (75-95)	97% (87-100)

Існують також три великі дослідження ЛФ-тесту на альфа-дефенсин, який використовує критерії MSIS, як золотий стандарт. Нижче наведені підсумкові результати їх результатів у форматі таблиці. У звіті Renz та співавт. [13] включали альтернативні результати в порівнянні з іншими діагностичними критеріями, але з метою збереження послідовності лише результати на основі критеріїв MSIS були включені до цієї таблиці 3.

Таблиця 2. Великі дослідження які вивчали ЛФ-тест на альфа-дефенсин.

Автор	N	ППІ	Золотий Стандарт	Чутливість	Специфічність
Berger et al.[14]	121	34	MSIS	97% (85-100)	97% (90-99)
Gehrke et al.[15]	223	76	MSIS	92% (84-97)	100% (97-100)
Renz et al.[13]	212	45	MSIS	84% (71-94) 94% excluding sinuses	96% (92-99)

Існує два дослідження, які намагалися використовувати методи метааналізу для оцінки ЛФ-тесту. Одне, виконане Suen та співавт. [16], не включає недавні великі дослідження Gehrke зі співавторами [15] Berger та ін. [14] або Renz та ін. [13]. Крім того, вони включали доповідь Sigmund та співавт. [9], що є проблематичним через відсутність діагностичних даних та включення дуже великої кількості аспіратів з суглобів, які містять спейсер. Друге дослідження, виконане Eriksson та співавт. [17] аналогічно обмежується тим, що недавні великі дослідження не включаються, але включає потенційно обмежене дослідження, проведене Sigmund та ін. [9].

Особливі зауваження

Випробування на імунний аналіз альфа-дефенсину, здається, не піддаються впливу попереднього введення антибіотиків і охоплюють широкий спектр потенційних збудників, що викликають ППІ [18,19]. Окрім того, на його результати, здається, не впливають фактори, пов'язаними з пацієнтами такі, як наявність запальних захворювань [White Paper Synovasure alpha-defensin; CD Diagnostics,

Claymont, DE, USA]. Враховуючи, що тести альфа-дефенсину є протеїновими імунологічними тестами, критично важливо, щоб рідина, яка досліджується була саме синовіальною рідиною. Аспірати, отримані внаслідок промивання фізіологічним розчином NaCl, не підходять для будь-якого випробування біомаркерів. Крім того, хоча контамінація кров'ю здається не змінює результатів тесту на альфа-дефенсину, дуже важливо, щоб аспірат був фактично синовіальною рідиною, а не чистою кров'ю з післяопераційної гематоми. Нижче наведені загальні запобіжні заходи при використанні тесту на альфа-дефенсин.

1 Не Вимагайте тестування, коли досліджуваний зразок отриман з соляного лаважу.

2. Аспірати чистої крові (наприклад, післяопераційні гематоми) не слід надсилати для тестування біомаркерів. Проте проста контамінація кров'ю, здається, не спотворює тесту.

3. Аспірати з протезованих суглобів з металлозом демонструють приблизно 30% хибно-позитивних результатів на альфа-дефенсин.

4. Хибнонегативні результати альфа-дефенсину можуть спостерігатися в умовах норицевого тракту (аналогічно тому, що спостерігається для кількості синовіальних лейкоцитів). На щастя, ендопртезування з наявністю норицевого тракту приймається всіма критеріями для ППІ, як патогномонічний симптом ППІ. Отже, хибнонегативний альфа-дефенсин, який отриманий в умовах норицевого тракту, не повинен спричиняти помилкового діагнозу.

5. Безпосередні післяопераційні аспірації рідко демонструють синовіальну рідину, і, швидше за все, вони складаються з гематоми. Біомаркер-аналізи не повинні використовуватися протягом перших чотирьох-шести тижнів після операції.

6. Тест на альфа-дефенсин не був перевірений для використання при встановленні спейсерів.

Резюме

Необхідно використовувати відповідний тест альфа-дефенсину. Він не призначений для використання аспіратів із соляного лаважу, очевидної післяопераційної гематоми, спейсера чи суглоба з норицевим трактом. Крім того, тест повинен використовуватися з належними сумнівом при встановленні металозу, оскільки хибнопозитивне тестування демонструється на рівні 30%. Лабораторний аналіз альфа-дефенсину, як здається, є найбільш чутливим та специфічним єдиним тестом на ППІ, і, отже, видається підходящим, щоб бути включеним до набіру тестів, що регулярно використовуються. Враховуючи поєднання високої чутливості та високої специфічності, як демонструється в декількох інститутах та метааналізах, він служить хорошим тестом підтвердження і виключення, так і може бути наділений значною вагою порівняно з іншими індивідуальними тестами ЛФ-тест на альфа-дефенсин демонструє результати, які, як мінімум, еквівалентні frozen section (замороженим зразкам) гістології, забезпечуючи більш швидке та зручне інтраопераційне рішення. Хоча кілька невеликих досліджень вказують на те, що ЛФ тест є набагато менш чутливим, ніж лабораторний аналіз, більші дослідження показують, що чутливість лише трохи менша, але залишається вище 90%. Великі переваги ЛФ тесту полягають у тому, що він може бути використаний періопераційно, і він дає результати протягом декількох хвилин. Ці особливості роблять ЛФ тестування корисним при підтвердженні інфекції. Ці результати повинні бути ретельно інтерпретовані, коли вони показують негативні результати. Незважаючи

на те, що подальші дослідження необхідні для визначення точної чутливості ЛФ тесту, це, як здається, найбільш точний експрес тест на ППІ.

Автори: *Thomas W. Bauer, Lars Lidgren, Annett e W.-Dahl*

ЗАПИТАННЯ 6: Яка діагностична точність гістологічних тестів і які порогові значення застосовуються при діагностиці ППІ?

Рекомендація: Існує різні варіанти інтраопераційного гістологічного дослідження заморожених зразків, а також різні порогові значення, що базуються на наявності нейтрофілів. Подготовка та інтерпретація заморожених зразків може сильно залежити від діагностики.

Рівень доказовості: Помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 88%, не погодилися — 5 %, утрималися — 7% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Нещодавно опублікований мета-аналіз довготривалих досліджень виконаних Tsaras та ін. 2012 рік [2], який порівнював гістологічні результати з одночасно отриманими мікробіологічними культурами і складався з 26 досліджень, опублікованих між 1982 і 2009 роками, і включав 3269 пацієнтів, яким виконали ендопротезування кульшового та колінного суглобів. З цих пацієнтів 796 (24,3%) мали культуро-позитивну ППІ. Використовуючи обрані патологоанатомом, хто досліджував зразки, критерії діагностики, згруповані дані показали, що позитивний результат з заморожених гістопатологічних зразків передбачав 75% вірогідності позитивної культури (ДІ 95%, 67-82) та негативний результат заморожених ділянок передбачав 5% вірогідності позитивної культури (95% ДІ, 4-8). У 15 дослідженнях поріг 5 поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЛ) в полі зору у кожному в щонайменше 5 полях зору для визначення позитивної замороженої ділянки мав діагностичне співвідношення шансів 52,6 (95% ДІ, 23,7 — 116,2), у той час як 6 вивчали поріг 10 ПМН в полі зору і мали діагностичне співвідношення шансів 69,8 (95% ДІ, 33,6-145). Відсутні статистично значущі відмінності між двома пороговими значеннями. Автори: прийшли до висновку, що гістологічна оцінка інтраопераційно отриманих зразків була дуже доцільною для прогнозування діагнозу культуро-позитивної ППІ та мала помірну точність у виключенні діагнозу ППІ.

Відповідні результати мета-аналізу точності 10 ПМН проти 5 ПМН як порогового значення в заморожених зразках для діагностики ППІ були опубліковані Zhao та співавт. в 2013 році [3]. Мета-аналіз включає 12 досліджень, опублікованих між 1972 і 2012 роками, в яких взяли участь 1011 пацієнт, які перенесли ендопротезування, з яких 194 (19,2%) пацієнти мали ППІ. У 7 дослідженнях було використано поріг 5 ПМН в полі зору, в 2 дослідженнях було використано порогове значення 10 ПМН в полі зору, тоді як у 3 дослідженнях використовувались обидва порогових значення. Діагностичне відношення шансів становило 23,5 (95% ДІ, 10,5 — 52,7), коли було використано 5 ПМН в полі зору і 35 (95% ДІ, 7,7-159,3), коли було використано 10 ПМН. Так само вони не виявили статистично значущої різниці між двома пороговими значеннями. Автори дійшли висновку, що їх

результати вказують на те, що, хоча обидві пороги є стабільними та ефективними, поріг 10 ПМН в полі зору є кращим для діагностики ППІ.

Оскільки мета-аналіз включав дослідження до 2009 р. [2], з 2010 по 2017 рр. було опубліковано 17 досліджень [4-20] і розглянуто їх, як відповідне до ЗАПИТАННЯ про точність методу. Ці дослідження показують мінливість точності між 65,6 та 99%, чутливості від 38,8 до 96,6% та специфічності від 77 до 100% [4-20]. Дослідження проводились в окремих центрах, і в більшості досліджень було включено менше 100 пацієнтів, з яких інфекційні ускладнення мали менше 25 пацієнтів.

Точність значення порогових значень в мета-аналізі Zhao та співавт. в 2013 році [3] було 85,2% (95%, ДІ 79,3-91,1), коли було використано 5 ПМН в полі зору, та 89,1% (95% ДІ, 80,5- 97,7), коли було використано 10 ПМН в полі зору. Чутливість становила 0,67 (95% ДІ, 0,49-0,86) та 0,6 (95% ДІ, 0,27-0,93) за 5 ПМН в полі зору та 10 ПМН в полі зору відповідно. Відповідні цифри для специфічності становили 0,9 (95% ДІ, 0,85-0,96) та 0,93 (95% ДІ, 0,85-1,0).

Результати мета-аналізу [2,3] порогових значень показують широкий 95% ДІ у діагностичному відношенні шансів для 5 та 10 ПМН в полі зору, відповідно. Це може свідчити про невеликі розміри вибірки, які можуть не відображати існуючу різницю.

Незважаючи на це, існує достатня кількість опублікованих даних, що підтверджують діагностичні порогові значення 5 ПМН у кожному з 5 полів зору (максимальна концентрація тканин) або 10 ПМН в кожному з 5 полів зору, щоб допомогти діагностувати або виключити ППІ при ревізійному ендопротезуванні. Винятки існують, але загалом збільшення концентрації ПМН, необхідного для діагностування інфекції, з 5 до 10 ПМН для кожного поля зору може дещо збільшити специфічність, але має маленький вплив на чутливість. Кілька досліджень виступають за використання нижчих концентрацій ПМН для максимізації чутливості [13,19]. Перевірені дослідження застосовуються лише до тканин, отриманих при ревізії кульшового або колінного суглобів. Різноманітні оптимальні пороги можуть існувати для плеча або інших локалізацій.

Kashima та його колеги [21] встановили, що в всіх випадках асептичної нестабільності містилось менш, ніж 2 ПМН в полі зору, і в деяких випадках септичного розхитування менш, ніж у середньому, 5 ПМН в полі зору в періпротезних тканинах. Дослідження включало 76 пацієнтів, з яких 22 мали інфекційні ускладнення. Гістологічний критерій понад 2 ПМН в полі зору показав підвищену чутливість та точність для діагностики септичного розхитування. Чутливість, специфічність та точність для +++ поліморфнонейтрофільної інфільтрації становили відповідно 83, 96 та 91%, а для > + + нейтрофілів 94, 96 та 97%, відповідно. У їхньому висновку вони вважають, що гістологічний критерій MSIS, який складається з більш ніж 5 ПМН в полі зору, є занадто високим показником для діагностики всіх випадків інфекції після ендопротезування кульшового або колінного суглобів.

Обмеження.

Цілком імовірно, що метод забору тканин хірургом та досвід патологоанатома впливають на цінність заморожених зразків, отриманих при ревізійному ендопротезуванні. Наприклад, було висловлено припущення, що ПМН, захоплені поверхневим фібрином або мігруючі з капілярів у грануляційній тканині, не

повинні включатися в кількісну оцінку ПМН. Патологоанатоми також повинні уникати неправильного тлумачення попередників гранулоцитів у гемопоетичному кістковому мозку, які часто супроводжують ці біопсії, що свідчать про інфекцію, і може бути важко відрізнити еозинофіли від нейтрофілів у деяких заморожених зразках. Мікроскопічні поля, відібрані для кількісного вимірювання ПМН, повинні відображати максимальну концентрацію нейтрофілів, а не загальну середню величину на мікроскопічному слайді, а тканина, отримана з недавнього періпротезного перелома, може містити нейтрофіли, не пов'язані з інфекцією. Багато зі звітів у цьому огляді не взмозі вказати наведені вище обмеження, тому невеликі розбіжності у звичайній практиці патологоанатомів в різних центрах можуть сприяти зміні якості інтерпретації заморожених зразків [22]. Крім того, еталонний стандарт, за яким проводиться інтерпретацією заморожених зразків, не був узгодженим. Деякі автори вважали одну позитивну культуру індикатором інфекції, інші вимагали додаткових факторів або використовували критерії MSIS [7]. Інші дослідження визнали, що довгострокове клінічне спостереження може знадобитися для визначення клінічно значимих ППІ, особливо ті, що пов'язані з низько вірулентними організмами [23].

Автори: *Thomas W. Bauer, Veit Krenn, Noreen Hickok, Vincent Krenn*

ЗАПИТАННЯ 7: Яка роль специфічних методів підрахунку гранулоцитів та нових методів імуногістологічного фарбування при діагностиці ППІ?

Рекомендація. Роль специфічних методів підрахунку гранулоцитів та нових методів імуногістологічного фарбування полягає у підтримці діагностики інфекції, коли діагноз невизначений. Рекомендований поріг — 5 або більше поліморфноядерних лейкоцитів в полі в кожному з 5 полей зору при 400 кратному збільшенні. Фарбування може бути виконано тільки на ділянках тканини фіксованої формаліном та запаковану в парафіну. Тому вони не доступні для використання на заморожених ділянках, отриманих під час операції.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 85%, не погодилися — 4 %, утрималися — 11% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

В даний час гістологія розглядається як один з варіантів для діагностики ППІ [1]. Література повідомляє про реакцію тканин, пов'язану з невдалою імплантацією та її зв'язком з інфекцією [2]. З'ясувалося, що збільшення ПМН корелює з наявністю активної інфекції [3,4]. Введено нові методи підвищення ефективності діагностики. Пошук літератури з PubMed, Ovid, Embase та Cochrane бібліотеки проводився для включення досліджень, які оцінювали роль методів підрахунку гранулоцитів та / або оцінки нових методів імуногістологічного фарбування. Виключені наступні типи досліджень:

1. Дослідження з гістологічними показниками були використані, як золотий стандарт для перевірки результатів інших тестів.

2. Дослідження, що стосуються, перш за все, інших локалізацій, крім кульшового та колінного суглобів (наприклад, виключення плечових операцій).

3. Переглянуті статті та доповіді про випадки захворювання.

4. Статті, опубліковані на інших мовах, крім англійської.

5. Статті з обмеженими даними, ті, в яких неможливо обчислити чутливість, специфічність чи прогностичну цінність гістології.

6. Дослідження, які аналізують різні аспекти запалення, отже, не фокусуються на діагностичному кількісному вимірі гранулоцитів.

Для кожного з них намагалися визначити результати гістології та впливу спеціальних або імуногістохімічних фарб беручи до уваги істинні позитивні, хибнопозитивні, справжні негативні та хибнонегативні результати для розрахунку чутливості, специфіки, прогностичної цінності та точності. Якщо ці дані були недоступні, то реєструвалась оцінка, заявлена авторами. Порогове значення, яке використовується для інтерпретації гістології як позитивної інфекції, еталонний стандарт та інших клінічних показники також були зафіксовані

Результати

Початковий пошук дав 287 статей, 41 з яких автоматично виключені як дублікати. Заголовки та реферати залишилося 246 статей, які були переглянуті та 233 виключені. Решта 13 статей, переглянуті у повному обсязі, та 9 публікацій для виключення з наступних причин: 3 не були англійською, 3 пов'язані з асептичним розхитуванням (не інфекцією), 1 не передбачала використання спеціального забарвлення і 2 мали неадекватний дизайн дослідження. Решта три [5-7] досліджень були включені в наш огляд.

На підставі огляду літератури рекомендується включити методи підрахунку нейтрофілів, якщо діагноз невизначений. Загалом, ми рекомендуємо використовувати 5 або більше ПМН в полі в кожному із 5 полей зору для встановлення діагнозу інфекції. Додаткові дослідження необхідні для визначення оптимального використання спеціального забарвлення. Незважаючи на те, що література підтримує використання спеціального забарвлення для нейтрофілів для підвищення чутливості, забарвлення, про які повідомлялося на сьогоднішній день, можуть виконуватися лише на зразках формалізованої, вкладеної в парафіни тканини. Тому ці забарвлення недоступні для використання на замерзлих зразках, отриманих під час операції. Є деякі докази того, що результати, отримані від спеціального забарвлення, також можуть співвідноситись з вірулентністю збудників, які беруть участь у зараженні. Наведені вище рекомендації базуються на огляді трьох досліджень, одно з яких є високої якості. Виходячи з діапазону чутливості та специфічності, сила порогового значення 5-х ПМН є сильною, а рекомендація спеціального забарвлення на постійних ділянках є помірною.

2.4. Ізоляція патогена й культури

Автори: *Felix Ogedegbe, Elie Ghanem, Gwo-Chin Lee, Bolarinwa Akinola, George Akin, Andrew S. Moon, Kyle H. Cichos*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи слід проводити інтраопераційно забір культури під час кожного ревізійного ендопротезування? Якщо так, скільки?

Рекомендація: Так, рутинні культури слід брати під час кожного ревізійного ендопротезування. Необхідно отримати принаймні три інтраопераційні зразки культури.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 87%, не погодилися -12%, утрималися — 1% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обгрунтування

Використовуючи наступні пошукові терміни та слова (revision and joint infection; joint arthroplasty; aseptic loosening and culture), з PubMed, Ovid і Google Scholar було обрано 1772 результатів. Виявлено, що шістдесят п'ять досліджень відповідають критеріям включення. Публікації, не пов'язані з темою, звіти про випадки захворювання та ті, що описують технічні деталі ревізії, були виключені. Більше того, реєстри дослідженнь, статті з неадекватним описом методу дослідження зразків тканин та дослідження з маленькими кількостями пацієнтів також виключено. Для забезпечення прийнятної високої та помірної сили літературних даних — включені лише проспективні, порівняльні та великі ретроспективні дослідження. Пошук літератури не призвів до рандомізованих контрольованих досліджень. Для того, щоб визначити оптимальну кількість проб культур, отриманих під час операції, ми включали лише дослідження з ревізійними ТЕКшС і ТЕКС, в яких було задокументовано загальну кількість культур, взятих під час операції, та відповідну діагностичну точність (чутливість, специфічність, позитивний прогноз значення (ППЦ) та негативне прогностичне значення (НПЦ)). Потім дослідження були стратифіковані відповідно до кількості відправлених зразків. Критерії виключення — це дослідження, яке не включало всіх чотирьох значень чутливості, специфічності, ППЦ та НПЦ. Кількість отриманих та відісланих культур була вказана як середня мінімальна кількість відправлених культур, як повідомлялося в дослідженнях. Був проведений метааналіз для одержання об'єднаних оцінок для специфічності, чутливості, ППЦ та НПЦ, використовуючи метод біноміального розподілу. Окремі оцінки були отримані для досліджень, що відтворюють <3 культури та ті, що відтворюють ≥ 3 культури.

Розглянута література показала, що середня кількість проб культур, взятих у когортах, включених у дослідження, складала чотири (мінімум два, максимум вісім). Було проведено 23 дослідження з загальним обстеженням 4231 пацієнта, які пройшли ревізію кульшового та колінного суглобів, які задокументували загальну кількість культур, проведених під час операції, та відповідну діагностичну точність (чутливість, специфічність, ППЦ та НПЦ). Аналіз показав, що прийом трьох або більше інтраопераційних зразків дає більш високу негативну

прогностичну цінність для виключення інфекції без обмеження позитивної прогностичної цінності для підтвердження інфікування (табл. 1).

Таблиця 1. Статистичний аналіз за мінімальною кількістю культур, надісланих під час ревізії.

Мінімальне число культур (середнє значення)	Загальна кількість ревізій, n (# досліджень)	Чутливість,% (ДІ)	Специфічність,% (ДІ)	ППЦ,% (ДІ)	НПЦ,% (ДІ)
<3	2,038 (9)	72 (63-81)	94 (90-98)	80 (58-102)	79 (69-89)
≥3	2,283 (14)	62 (50-74)	93 (88-98)	78 (66-90)	85 (78-92)
Загалом	4,321 (23)	66 (58-75)	94 (90-97)	78 (67-89)	83 (77-89)

Відомий факт, що ППІ можуть бути присутніми у пацієнтів, які зазнають ревізійних втручань на кульшовому та колінному суглобах з приводу асептичної етіології, навіть якщо передопераційне обстеження передбачає, що це не може статися. Різний ступінь клінічно значимого ППі пов'язаний з імовірним асептичним розхитуванням [1,2]. Ці випадки були діагностовані з інтраоперативних культур. Саме з цієї причини ми рекомендуємо надсилати інтраопераційні зразки для всіх ревізійних втручань на кульшовому та колінному суглобах, незалежно від попередньої діагностики. До 12% випадків ТЕКшС і ТЕКС підлягають ревізійним втручанням протягом десяти років. Ці випадки підлягають ревізії з різних причин, і доопераційний діагноз може бути складним [1]. ППІ — одне з найбільш важких ускладнень після ТЕКшС і ТЕКС. За даними шведського реєстраційного звіту про ендопротезування в 2000 — 2013 рр. ризик ППІ збільшився з 7.5-13.5%. У пацієнтів, які перенесли ревізію з діагнозом асептичної нестабільності після ТЕКшС і ТЕКС — 7,9 та 12,1%, відповідно, мали ППІ [2]. Оскільки золотого стандарту для діагностики ППІ не існує, клініцисти часто повинні покладатися на комбінацію тестів для підтвердження або виключення діагнозу [3]. Існує також недолік існуючих стандартів щодо кількості інтраопераційних культур. Спроби стандартизувати ці методи були опубліковані у формі керівництва по лікуванню, однак цей підхід все ще не прийнятий одностайно. Частково це пояснюється браком суттєвих доказів підтримки конкретних рекомендацій [4].

Atkins та співавт. було рекомендовано відправити п'ять або шість інтраопераційних зразків і що порогове значення для діагностики ППІ — це три або більше інтраопераційних зразків, через низьку чутливість культур [5]. Деякі дослідження повідомляли про їх результати, приймаючи п'ять — шість інтраопераційних зразків тканини з багатьох ділянок інфікованого протеза та кульшового суглоба, включаючи капсулу, перикапсулярну тканину та мембрану навколо протезу. Проте деякі інші дослідження проводились за протоколом, в якому два-три зразки тканини були взяті інтраопераційно для мікробіологічного аналізу культури [2,6-8]. Наш теперішній огляд літератури показує, що серед досліджень, які ми вивчали, було взято чотири зразки тканини. Це відповідає 25% когорти досліджень, оцінених у цьому огляді.

Є очевидні розбіжності та відмінності в дотриманні протоколів та керівних принципів, які можуть відрізнятися залежно від установи. Якщо пацієнти з ППІ можуть бути точно ідентифіковані доопераційно або інтраопераційно, то кращий результат може бути досягнутий після ревізійної операції. Незважаючи на те, що

комбінація передопераційних досліджень може вказувати на інфекцію, жоден тест ще не виявився абсолютно точним, як самостійний тест [9]. Тому через низьку чутливість інтраопераційних культур [10], важливим є визначення інструкцій про те, скільки зразків слід брати на основі доказової літератури. Серед опублікованих досліджень немає рандомізованих контрольованих досліджень, що відповідають на це специфічне питання.

Автори: *Tobias Winkler, Carl Deirmengian, Doruk Akgьn*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи є значні розбіжності в одержані кількості культур між передопераційною аспірацією та інтраопераційними зразками культури? Якщо так, то який результат слід використати?

Рекомендація. Можливі відмінності кількості культури між передопераційним аспірацією та інтраопераційними зразками культури, особливо у випадку полімікробних інфекцій або низько-вірулентних організмів. Збирання численних інтраопераційних зразків тканини розглядається багатьма експертами, як забезпечення найвищої можливості для виявлення мікроорганізмів з суглобів.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 98%, не погодилися — 1%, утрималися — 1% (одноголосно, найвищий консенсус).

Обгрунтування

При інтерпретації результатів культури в цілому слід враховувати, що література демонструє брак збіжності результатів, від синовіальної рідини і від тканин.

Через властиві методологічні труднощі та обмеження в існуючій літературі та відмінності в методах культури між установами неможливо зробити загальне твердження відносно кількості синовіальної рідини та тканинної культури. Загалом, ми рекомендуємо, щоб і синовіальна рідина і зразки тканини були відправлені на посів, так як ріст організму з будь-якого джерела є дуже інформативним. Однак лікарям слід усвідомлювати, що загалом метод культури мають відносно низьку чутливість щодо ППІ (від 40 до 85%), і що результати негативної культури не виключають ППІ. Поточна література не дає доказових вказівок щодо того, як інтерпретувати суперечливі результати синовіальної рідини проти культури тканини. Для оптимізації та стандартизації культуральних методів необхідні значні дослідження, щоб забезпечити поліпшення методів виділення інфікуючих організмів.

У порівняльному дослідженні щодо виділення збудника між синовіальною рідиною та результатами тканинної культури мають місце методологічні труднощі. По-перше, той факт, що, хоча синовіальна рідина, як правило, направляється в лабораторію в одному екземплярі, інтраопераційні зразки тканини, як правило, надсилаються у вигляді декількох зразків. Кожного разу, коли діагностичний тест виконується кілька разів, а результати інтерпретуються в комбінації, чутливість збільшується, а специфічність зменшується за визначенням. Таким чином, навіть якщо чутливість та специфічність синовіальної рідини та тканинної культури однакові, то множинність тестування, пов'язана з відбором зразків тканини, призведе до спостереження, що інтраопераційна культура має більш високу значущість.

Зразки тканин мають більшу можливість отримати позитивний результат, реальний або через контамінацію.

По-друге, це той факт, що в техніці культури при ендопротезуванні немає універсальних стандартів. Збір, транспортування, підготовка зразків, поживні середовища та час інкубації значно відрізняються між установами [1-18]. Методи можуть навіть варіюватися залежно від того, чи є зразок рідиною або зразком тканини в тій же установі. Отже, результати, опубліковані в одній установі щодо виходу культури синовіальної рідини або культури тканин, не можна вважати застосованими до інших установ.

По-третє, це той факт, що визначення ППІ змінювалося з часом і мали велику мінливість до того, як поняття було визначене MSIS. Багато історичних досліджень вважали позитивні тканинні культури золотим стандартом для визначення інфекції, усуваючи можливість правильної оцінки діагностичних характеристик тканинної культури. Крім того, різні центри мають різні визначення того, що кваліфікується як позитивна тканинна культура, з варіюванням вимог до кількості позитивних зразків, вірулентності отриманих організмів та оцінкою результатів лише бульйонних посівів.

Мікроорганізми, задіяні в інфікуванні ортопедичних пристроїв, добре адаптуються до імплантату або кістково-цементної мембрани, що фіксуються до середовища в організмі біоплівкою, і лише незначною частиною є в планктонному стану в синовіальній рідині [19]. Цей факт може пояснити високі показники передопераційної аспірації з хибнонегативною бактеріологією [11]. Крім того, інші чинники, такі як бактеріальне навантаження або тип мікроба, можуть впливати на синовіальну культуру, що може пояснити підвищену чутливість культури аспіраційної рідини, що спостерігається у гострих та хронічних інфекціях [20, 21]. Хоча в недавньому дослідженні від Shanmugasundaram та співавт. не вдалося продемонструвати будь-якого впливу мікробної вірулентності на виділення мікроорганізму з передопераційної аспірації проти інтраопераційної культури [14], деякі дослідження показали недостатню точність культури синовіальної рідини при виділенні низько вірулентних збудників при хронічній ППІ у порівнянні з інтраопераційною культурою тканин [11, 21].

З огляду на вищезгадані причини порівняння значущості синовіальної рідини з тканинними культурами неможливо зробити без будь-якої впевненості. Існує надзвичайно мало досліджень, які порівнюють чутливість культури синовіальної рідини і тканини [1-18]. З цих повідомлень у літературі існують дуже значні обмеження, які перешкоджають належному порівнянню синовіальної рідини з культурою тканин. У багатьох з цих досліджень менше 10 пацієнтів з ППІ. Діагноз ППІ дуже сильно відрізняється в цих дослідженнях. І багато з цих досліджень не можуть надати відповідні дані про оцінку їх аналізу та висновки. Дослідження, які намагаються порівняти синовіальні аспірації та результати інтраопераційної культури тканин, показали широкий діапазон узгодженості (57-92%) [1-18] у сенсі хибнонегативних, хибнопозитивних, істинно-негативних та істинно-позитивних результатів. Серед цих 18 досліджень дев'ять були ретроспективними, дев'ять — зібрали свої дані проспективно.

Автори: *Richard de Steiger, Brian Hamlin, Sina Babazadeh*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи забезпечують кісткові культури додаткову діагностичну точність у діагностиці перипротезних суглобових інфекцій (ППІ)?

Рекомендація: Необов'язково. Ми не можемо рекомендувати за або проти кісткової біопсії, щоб забезпечити додаткову діагностичну точність у діагностиці ППІ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90%, не погодилися — 5%, утрималися — 5% (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обгрунтування

Використання традиційної культури залишається переважним методом ізоляції інфікуючого організму при ППІ. Розумно припустити, що збільшення кількості проб та взяття культури з «представницьких областей інфекції» підвищує значущість культури в ізоляції інфікуючого організму. Поточні дані підтверджують одержання зразків синовиальної рідини та тканини для культури, при цьому дослідження показують, що тканини мають вищу ефективність, ніж синовіальна рідина, і є переважною перед мазками [1,2]. Чи треба намагатись отримати культуру з кісткової тканини також не була добре вивчена. Загалом, кілька зразків покращують точність діагностики [3]. Більшість даних підтримує отримання щонайменше трьох різних, а також шість інтраопераційних проб для культури [2,4]. Місце вилучення зразків включає синовію, а також тканину з стегнової кістки і великогомілкової кістки у коліні або стегнової кістки та ацетабулярної зони в кульшовому суглобі. На додаток до традиційних культур, соніфікація імплантатів, може збільшити ймовірність виявлення мікроорганізму [5-7].

Лише в одному дослідженні розглядається роль біопсії кісткової тканини при виявленні інфекції при ендопротезуванні. У проспективному когортному дослідженні Larsen та ін. [8] оцінюється внесок різних типів зразків у виявлення ППІ. Було встановлено, що біопсія кісткової тканини не надає жодної додаткової інформації і незалежно не впливає на діагностику інфекції. Біопсія кістки була отримана з кістки в зоні контакту з протезом. Тільки 9 з 32 проб (28%) призвели до позитивної культури через 6 днів. Це збільшилось до 13 з 32 за 14 днів. Це було значно менше, ніж біопсія м'яких тканин, де було досягнуто 37 з 42 (88%) позитивних культур. Не було випадків, коли кісткова біопсія дала позитивну культуру, незалежну від біопсії м'яких тканин. Це призвело до негативного співвідношення правдоподібності 0.6 (95%, ДІ 0.5-0.8), що лише трохи зменшує вірогідність інфікування при негативному результаті. У цьому дослідженні встановлено оптимальний набір зразків для діагностики ППІ, включаючи суглобовий, протезний компонент та п'ять біопсій м'яких тканин [8].

Інші дослідження оцінювали роль кісткової біопсії при виявленні остеомієліту та септичного артриту. Встановлено, що кісткова біопсія при остеомієліті значно покращила чутливість, специфічність та прогностичну цінність при визначенні етіологічного організму порівняно з біопсією норицевого ходу, [9] м'яких тканин та глибоких ран [10]. При встановленні септичного артриту відбір проб клубової кістки та проксимального відділу стегнової кістки призводив до суттєвого

збільшення позитивних культуральних показників у порівнянні з аспірацією тільки синовіальної рідини [11]. Проте важко екстраполювати ці результати, щоб вважати, що отримання зразка з кісткової тканини у пацієнта з ППІ, ймовірно, збільшить вихід культури. За відсутності адекватних даних ми утримувалися від рекомендації, що слід брати зразки кісток для культури в пацієнтів з ППІ.

Автори: *Stuart Goodman, Derek F. Amanatullah, Katherine Hwang*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи є необхідність в одержанні культур до і під час встановлення ендопротеза під час другого етапу двостадійного ревізійного ендопротезування?

Рекомендація: Передопераційна аспірація суглоба повинна проводитися на підставі індексу підозр на персистуючу інфекцію. Проте, під час реімплантації слід надсилати декілько зразків рідини та тканини для культури. Існує пряма кореляція між результатом двостадійного ревізійного ендопротезування та результатами культури під час реімплантації.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 95%, не погодилися — 4%, утрималися — 1% (одноголосно, найвищий консенсус).

Обгрунтування

Двостадійне ревізійне ендопротезування полягає у видаленні інфікованого протезу на першій стадії, зазвичай замінюючи його спейсером з антибіотиком, і лікуванні системними антибіотиками. Як тільки вважається, що інфекція знаходиться під контролем, здійснюється друга стадія — реімплантація. Параметри, які визначають оптимальний термін реамплантації, невідомі. Проте, багато хірургів покладаються на комбінацію показників, які можуть включати аспірацію суглоба до реімплантації. Точна роль аспірації суглобів перед реімплантацією залишається невизначеною. Крім того, також не існує специфічного тесту для визначення того, контролюється інфекція чи не контролюється.

Незважаючи на те, що аспірація суглоба є критичною для діагностики ППІ [1], не є очевидним, що культура синовіальної рідини з суглобу, який містить спейсер з поліметилметакрилату (ПММА) до реамплантації є корисною для діагностики персистуючої інфекції [2]. Фактично, було продемонстровано, що аспірація для виділення мікробної культури перед другою стадією має низьку чутливість для прогнозування інфекції [3-6]. Lonner та ін. досліджували роль аспірації коліна для виявлення персистуючої інфекції перед реімплантацією і після припинення від чотирьох- до восьмитижневого курсу антибіотиків. Вони виявили, що аспірація коліна після видалення протезу мала чутливість — 0, позитивне прогностичне значення (ППЦ) — 0, негативне прогностичне значення (НПЗ) 75% та специфічність 92% [6]. Janz та ін. вивчав діагностичні показники синовіальної аспірації з кульшових суглобів після видалення імпланта без ПММА спейсерів, для виявлення персистенції інфекції перед реімплантацією. Вони виявили чутливість лише 13% та специфічність 98% і дійшли висновку, що аспірація з суглобів в даних умовах не дозволяє надійно підтвердити або виключити персистенцію інфекції [5]. Hoell зі співавторами досліджували 115 пацієнтів з двостадійним ревізійним

ендопротезуванням кульшового або колінного суглобів та встановили, що чутливість культури аспірації до реімплантанції становила 5% (95%, ДІ — 0.13-24.87), а специфічність — 99% (95%, ДІ — 94,27-99,97). НПЦ склала 83%, а ППЦ — 50% [4]. Preininger та ін. досліджували діагностичну обгрунтованість аспирації синовіальної рідини з суглобів, які містять ПММА спейсер, після двох тижневої перерви вживання антибіотиків для виявлення персистуючої інфекції. Вони включили 73 пацієнти, які пройшли двостадійну ревізію з приводу інфікування та виявили лише 21% чутливості для аспірації синовіальної рідини в даних умовах. Автори прийшли до висновку, що аспірацію синовиальної рідини з суглобів, які містять ПММА спейсер не можна рекомендувати для виключення персистуючої інфекції [7].

Є кілька можливих пояснень для цього висновку. Перш за все, бактерії можуть бути в біоплвці та залишатися фіксованими до цементного спейсера, що, в свою чергу, призводить до невизначеності культури під час аспірації перед реімплантацією [8-10]. По-друге, елюція антибіотиків з ПММА в суглоб може перешкоджати ізоляції інфікуючого організму при аспірації суглобів. Незважаючи на те, що основний вихід антибіотиків з ПММА спейсера відбувається на ранній стадії, в більш пізніх термінах спостерігається адекватне виділення антибіотиків, що може перешкоджати ізоляції інфікуючого організму [11,12]. Інший суперечливий аспект двоетапної ревізії з приводу інфекції є роль мікробіології реімплантації [13,14]. Hart та ін. оглянули 48 пацієнтів, яким виконали двоетапну ревізію з приводу ППІ колінного суглоба. Вони знайшли 11 (22,9%) позитивних культур під час реамплантації; сім із них відрізнялися від первинних інфікуючих мікроорганізмів. Автори не змогли виявити будь-якого зв'язку між позитивною реімплантаційною культурою та результатом [15]. Bejoen зі співавторами проаналізували 152 пацієнтів з ППІ, які пройшли двоетапну ревізію протягом 4-х років. Пацієнти мали інтервал без введення антибіотиків перед реімплантацією. Вони виявили, що реімплантаційна культура була позитивною у 21 випадку (14%), але не корелювала з кінцевим результатом. Один і той же організм, визначений порівнянням видів і чутливості до антибіотиків, був виділений як при вилученні інфікованного ендопротезу, так і при реімплантації у чотирьох випадках (3%). У 10 випадках (6%) були виявленні різні організми, а в 7 випадках (5%) реімплантаційна культура була позитивною після негативних культур на першій стадії. Вони не могли знайти ніякого зв'язку між позитивною культурою та результатом; однак пацієнти з позитивною культурою під час реімплантації отримували антибіотики довше. В цілому, у 57% хворих з позитивною реімплітаційною культурою одержували антибіотик дуже тривалий термін (> 1 рік) [14]. Puhto зі співавторами розглянули 107 пацієнтів, яким виконали двостадійну ревізію, та встановили 5,2% позитивної реімплантаційної культури. Більшість з цих культур не були пов'язані з організмами, культивованими на першому етапі, що аналогічно результатам попередніх досліджень. Вони лікували всіх пацієнтів з позитивною реімплантаційною культурою, як пацієнтів з гострою післяопераційною ППІ. Рівень успішності двостадійної ревізії не був суттєво різним у пацієнтів з позитивною чи негативною культурою при реімплантації. Проте єдиний випадок з позитивною культурою реамплантації, який зазнав невдачі, мав однакових організмів, як при вилученні, так і при реімплантації [13].

Tan та ін. розглянули 267 ППІ (186 колінних та 81 кульшових суглобів), які отримали двостадійну ревізію. 33 пацієнта (12,4%) мали > =1 позитивний результат культури на момент реімплантації. Виділений мікроорганізм при реімплантації був таким же, як і первинний інфікуючий організм у шести (18,2%) з 33 випадків. Вони виявили, що позитивна інтраопераційна культура під час реімплантації, незалежно від кількості позитивних проб, була самостійно пов'язана з > 2-кратним ризиком наступної неефективності лікування та більш ранньої реінфекції [2]. Akgun та ін. розглянули 63 двоетапних ревізій, що включають 84 кульшових і 79 колінних суглобів. Вони виявили> = 1 позитивну культуру під час реімплантації у 27 пацієнтів (16,6%), яка була такою самою, як і первинний інфікуючий організм у 9 (33%) з них. Ризик відмови лікування був значно вищим у пацієнтів з позитивною культурою [16].

Здається, що результат культури під час реімплантації пов'язаний з результатами лікування з застосуванням двохетапної ревізії. Існує кілька обмежень для тих досліджень, які вказують, що реімплантаційна культура, не впливає на результат двоетапної ревізії. По-перше, в деяких дослідженнях вони виявили більш високі показники невдач у пацієнтів з позитивною культурою повторної імплантації, однак цей висновок не досягнув статистичної значимості через відсутність значущості невеликих когорт, доступних для аналізу [13,15]. По-друге, вони розглядали ще одну позитивну культуру під час реімплантації, як гостру післяопераційну інфекцію та вели пацієнтів довготривало на антибіотиках, навіть довше, ніж рік, що робить успішне лікування сумнівним [14].

На підставі поточних доказів, доцільно отримати рутинну культуру під час плантації та орієнтуватись на неї. Необхідно брати принаймні чотири зразки (тканини та рідини) при другому етапі ревізії, використовуючи різні стерильні прилади для кожного зразка для слідуючої культури. Навіть однопозитивні культури підвищують ризик реінфекції та невдачі лікування, тому їх не слід розглядати як контамінацію. Пацієнти з позитивною реімплантаційною культурою повинні отримувати додатковий антибіотик після реамплантації [2]. Позитивна культура під час реімплантації з тим же початковим інфікуючим організмом або новими організмами є незалежно асоційована з більш високим рівнем наступної невдачі та ранньої реінфекції [2,16].

Автори: *Paulo Alencar, Olivier Borens, Rui Manuel Vicente Cabral, Jorge Manrique, Jozo Rodolfo Radtke Gonzalves*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи слід проводити рутинно забір культур у пацієнтів, яким планується виконати ендопротезування, якщо вони мали попередню відкриту репозицію та внутрішню фіксацію (ORIF) того ж суглоба (наприклад, попередній перелом вертлюгової западини)?

Рекомендація: Інтроопераційні культури слід брати у пацієнтів, яким виконується ендопротезування, як що вони мали попередню відкриту репозицію та внутрішню фіксацію того ж суглоба.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 87%, не погодилися — 11%, утрималися — 2% (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обгрунтування

Ендопротезування у пацієнтів з попереднім ORIF того ж суглоба часто зустрічається [1]. У цих хворих виконують ендопротезування в разі незрощення, недостатності фіксації та / або післятравматичного артриту. Ендопротезування після ORIF зазвичай пов'язане з більш високими показниками ускладнень у порівнянні з первинним ендопротезуванням [2-4]. Серед цих ускладнень ППІ була визначена, як одна з причин з частотою від 1,6 до 7% [5-7]. Підвищений ризик ППІ у цих пацієнтів є багатофакторним [8]. Дослідження виявили, що будь-яка попередня операція на суглобі є фактором ризику ППІ як на колінних, так і на кульшових суглобах [9]. Існуюча малоактивна інфекція була розглянута, як одна із причин захворюваності від 11 до 18% [2]. Оцінюючи кандидатів на ендопротезування з попереднім ORIF, деякі автори повідомляють, що для виявлення інфекцій слід проводити вимірювання ШОЕ та СРП до операції [2]. Вони прийшли до висновку, що це ефективний метод, і що необхідно проводити спроби виявлення та лікування існуючих малоактивних інфекцій перед ендопротезуванням, для зменшення ризику розвитку наступної ППІ.

Системні та локальні реакції на попередню травму, а також маніпуляції в зоні ендопротезування також можуть схиляти цих пацієнтів до інфікування. Moussa зі співавторами виявили позитивні культури з металоконструкцій в 11 з 21 пацієнта, які пройшли видалення металофіксаторів з причин, що відрізняються від інфікування, жоден з цих пацієнтів не мав ознак інфекції [10]. Незважаючи на те, що жоден із цих пацієнтів не мав подальшої інфекції, жоден з них не мав додаткових металоконструкцій або ендопротезів. Позитивні культури в умовах чистої ортопедичної хірургії можуть досягати 8,3% без кореляції з післяопераційною інфекцією [11]. У іншому дослідженні Ritt та ін. бачив що у пацієнтів з попередньою операцією, в яких на момент ендопротезування були дві позитивні інтраопераційні культури, розвивалась ППІ [12]. Вони не змогли відокремити пацієнтів тільки з ORIF, і також включили в цю групу невдале ендопротезування з причини асептичної нестабільності.

Виконання рутинних культур не проходить без ризику. Культури є дорогим інструментом, їх вартість складає близько 25 доларів США на культуру [11]. Залежно від того, як вони збираються, можуть бути різноманітні результати в процесі росту бактерій. Chen та ін. продемонстрували, що при проведенні ендопротезування колінного суглоба, якщо забір зразків виконується в операційній кімнаті, то може бути контамінація в матеріалі, що призводить до хибнопозитивного результату [13]. Навіть якщо існує позитивна культура, це не завжди вказує на інфекцію.

Хоча інтраопераційні культури не завжди позитивні в інфікованих пацієнтів, два або більше можуть корелювати з наступною ППІ. Поточні критерії діагностики ППІ розроблені MSIS включають інтраопераційні культури як основні, так і другорядні критерії. Тому культури повинні бути включені в схему діагностики можливого інфікування перед ендопротезуванням. Література є послідовною, показуючи, що в пацієнтів підвищується ризик подальшої ППІ, якщо вони мали попереднє хірургічне втручання на тому ж суглобі.

Автори: *Matthew Abdel, Brian A. Klatt, Shaoqi Tian, C.G. Salib*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи є доцільною соніфікація імплантатів, отриманих під час видалення?

Рекомендація. Кілька досліджень довели, що соніфікація видалених ортопедичних імплантів є доцільним методом виявлення патогенних мікроорганізмів, зокрема, за наявності культуро-негативних інфекцій.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 88%, не погодилися — 9%, утрималися — 4% (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

Обгрунтуваня

Перипротезна суглобова інфекція (ППІ) є незвичайним, але руйнівним,

ускладненням тотального ендопротезування суглобів з значними економічними наслідками [1–3]. Так як лікування асептичних ускладнень пов'язаних з імплантатом відрізняється від ППІ, точна діагностика є критичною [2]. Одним з найбільших труднощів у лікуванні ППІ залишається ідентифікація інфекційного організму. Стандартні культури зазвичай використовуються для мікробіологічної діагностики ППІ, однак, ці культури можуть бути помилково негативними, що може ускладнити лікування [4]. Попередні дослідження продемонстрували що чутливість культури синовіальної рідини коливаєтья в межах від 43 до 75% і перипротезної тканини — від 61 до 73% [5]. Чутливість культури залежить від різних обставин, таких як попереднє застосування антибіотиків, похибка вибірки, неадекватне транспортування матеріалу і отримання недостатної кількістї життєздатних бактерії [6].

Дослідження показали, що ППІ зазвичай викликається мікроорганізмами що формують біоплівки на поверхні імплантатів [7,8]. Біоплівки є складними бактеріальними спільнотами, здатними самостійно виробляти глікогенову матрицю, яка захищає клітини від навколишнього середовища і антимікробної загрози [7]. Біоплівки можуть бути полімікробними або мають здатність набирати інші види, щоб забезпечити постійне прикріплення до тканини господаря і поверхні ендопротеза, тим самим підвищити стійкість до антибіотиків і метаболічну взаємодію між всьома задіяними бактеріальними видами [8]. Точна мікробіологічна діагностика залежить від ефективного видалення біоплівок від поверхні імплантату з використанням соніфікації низької інтенсивності для більш чутливої ППІ діагностики, ніж нинішні традиційні методи з використанням культури перипротезної тканини або синовіальної ридини [9–13]. Виконання соніфікації також показало посилення росту бактерій в культурі шляхом витіснення прикріплених форм мікроорганізмів [14,15].

Огляд доступної літератури показує, що соніфікація рідкої культури (СРК) стійко демонструє підвищену чутливість (78,5% до 97%) при ідентифікації організму без зниження специфічності (81% до 98,8%) [9,10,14,16–19] У дослідженні 331 пацієнтів, Trampuz зі співавторами показали, що чутливість СРК (78,5%) була значно вищою ніж тканинної культури (60,8%) ($p < 0,001$) [10]. Вони також показали що використання СРК (75%) було більш чутливим, ніж культура тканин (45%), коли антимікробний засіб було припинено за 14 діб до операції [10]. У 2017 році Rothenberg зі співавторами використували критерії Товариства М'язовоскелетної

Інфекції (MSIS) і встановили, що СРК був більш чутливий, ніж синовіальна рідина або культура тканин (97 проти 57%) [17]. Janz та ін. показали також, що чутливість і специфічність можуть і далі підвищитися до 100% шляхом розділення компонентів на багаторазову соніфікацію культури рідини [20].

На відміну від перерахованих вище результатів, деякі дослідження показали низьку чутливість з використанням СРК, що свідчить про важливість техніки її використання [21]. Передбачається також, що в ранніх випадках ППІ соніфікація не перевершує звичайні методики [22]. Як і всі мікробіологічні діагностичні тести, процедура соніфікації може бути потенційно забруднена під час процесу і може призвести до помилково-позитивних результатів [20,23]. Тому важливо визначити, що є позитивною СРК. Різні дослідження рекомендують 5 Колонії Формуючих Одиниць (КФО) як границя для обмеження хибнопозитивних результатів [10,17,24].

У той час як позитивна гістологія, перипротезна тканина і СРК є вагомими в прогнозуванні ускладнень імплантатів у пацієнтів з ППІ, більш ніж 10% пацієнтів асептичною нестабільністю є пацієнти у яких не діагностовано ППІ [25]. Нерозпізнана або прихована інфекція була зарахована до асептичної нестабільності компонентів ендопротезу [26]. Дослідження Holinka зі співавторами і Janz зі співавторами показали, що усі компоненти ендопротеза колонізуються у випадках ППІ у випадках ревізійного ендопротезування [14, 27]. Дослідження з метою оптимізації ідентифікації патогена все ще тривають. Дослідження показали, що полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) соніфікаційованої ридини є перспективним тестом для мікробіологічної діагностики ППІ, особливо у пацієнтів, які приймали антибіотики [22,28–31].

Обмеженням ПЛР є те, що ідентифікація бактеріальної ДНК не обов'язково підтверджують наявність живих бактерій [32]. Проте перевагою ПЛР є його короткий час виявлення (<5 годин) і повністю автоматизована процедура [33].

В даний час мікробіологічна діагностика ППІ залишається проблемою, протокол золотого стандарту ще не встановлено.

Культури зазвичай піддають мікробіологічній діагностиці ППІ, але на їх чутливість впливають різні чинники, згадані раніше. З огляду на дані літератури, підвищена чутливість соніфікованої рідини до виявлення патогенів відносно до загальноприйнятих методів, і доцільності цієї техніки, ми робимо висновок, що використання соніфікації для видалених ендопротезів є доцільним.

2.5. Повторне ендопротезування

Автори: *Carlos A. Higuera, AliSina Shahi*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи застосовуються критерії MSIS / ICM для прийняття рішень перед реімплантацією?

Рекомендація: доцільність критеріїв визначення часу реімплантацій згідно з MSIS / ICM не визначено.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90%, не погодилися — 7%, утрималися — 3% (абсолютна більшість, найвищий консенсус).

George зі співавторами [1] вивчили 79 пацієнтів, яким було виконано ревізію та встановило, що критерії MSIS мають високу специфічність (96%) при прогнозуванні персистуючої інфекції, хоча чутливість була низькою (26%). Вони також встановили, що у пацієнтів, які мали позитивні критерії MSIS, був підвищений ризик реінфекції після ревізії. Kheir зі співавторами [2] також дослідили критерії MSIS у пацієнтів, які пройшли двоетапну ревізію внаслідок ППІ, і повідомляється про чутливість у 25% і специфічність у 87% для виявлення персистуючої інфекції.

Автори: додатково досліджували ефективність лейкоцитарної естерази (ЛЕ) тесту і виявили, що тест ЛЕ-смужки був позитивним у 22,2% культуро-позитивних і 4,4% культуро-негативних випадків. Тест ЛЕ був негативним у всіх пацієнтів, які не вийшли з останнього терміну спостереження, демонструючи велике негативне прогностичне значення. В іншому дослідженні у 32 пацієнтів, які пройшли ревізію, автори знайшли, що критерії MSIS мали дуже низьку чутливість (0%), при цьому специфічність була високою (89%) [18]. Таким чином, критерії MSIS мають обмежену корисність у процесі ревізії; проте, здається, це корисно для лікування інфекції.

Культури є невід'ємною частиною критеріїв MSIS. Кілька досліджень, які вивчають роль ревізійної мікробіології знайшли, що позитивні культури були пов'язані з значним фактором для незадовільних результатів [3–10]. Tan зі співавторами [8] повідомили, що ризик невдачі виникає при інфекції і був вищим у пацієнтів з ВШ = 2,5 під час ревізії. Дослідження не показало різниці у показниках реінфекції між одним і кількома (≥ 2) позитивними культурами. Хоча культури корисні для прогнозування невдачі, результати інтраопераційних культур недоступні під час операції. Пролонговані антибіотики рекомендуються пацієнтам, які мають позитивні інтраопераційні культури. У дослідженні Murillo зі співавторами [6], у авторів було сім пацієнтів з позитивним інтраопераційними культурами під час ревізії, і всіх їх лікували 6-8 тижнів парентеральними антибіотиками. Пацієнтів спостерігали в середньому впродовж 30 місяців, і жоден з них не мав рецидиву інфекції. Автори зробили висновок, що передопераційні культури можуть допомогти ідентифікувати пацієнтів, яким допоможе додатковий дебрідмент із заміною спейсера. Mont зі співавторами повідомили, що показники реінфекції були нижчими у пацієнтів, які пройшли додаткову процедуру дебрідменту, якщо до ревізії передопераційні культури були позитивними [11]. Інтраопераційне гістологічне експрес-дослідження може допомогти сформулювати рішення вчасно порівняно з інтраопераційними культурами. Інтраопераційне гістологічне експрес-дослідження показало, що заморожені зразки мали високу специфічність і низьку чутливість при виявленні персистуючої інфекції [1,12,13]. Тому позитивний результат повинен лікуватися як інфекція, а ревізію слід відкласти; у той час як негативний результат не може виключати інфекцію.

Швидкість осідання ертроцитів (ШОЕ) і С-реактивний білок (CRP) широко використовувалися для моніторингу відповіді на лікування. В даний час існують обмежені докази, що підтверджують специфічне значення для ШОЕ і CRP. Хоча в деяких дослідженнях повідомлялося, що як ШОЕ, так і CRP зменшуються між етапами двостадійного протоколу лікування пацієнтів з інфекцією, їх відповідні

значення часто вищі за MSIS -виключення навіть у пацієнтів, з відсутністю клінічних даних про інфекцію [14–16].

Синовіальні маркери, такі як кількість лейкоцитів і поліморфноядерних лейкоцитів показали перспективні результати у визначенні термінів ревізії, однак оптимальний поріг значень для лейкоцитів може бути нижчим, ніж поріг MSIS 3000 клітин / мкл [14,15,17].

Однією з основних проблем з дослідженнями, що оцінюють MSIS -критерії або його складові є відсутність золотого стандарту для діагностики ПСІ або визначення персистуючої інфекції. Більшість досліджень порівнювали критерії MSIS з невдачою після ревізії або клінічного рішення використання спейсеру [1,2,18]. Втім, незрозуміло, чи невдача після ревізії пов'язана з недіагностованою персистуючою інфекцію або новопридбаної ППІ? У багатоцентровому дослідженні 92 пацієнтів, у яких розвинулися ускладнення після ревізії, лише 32% пацієнтів мали визначений збудник, що свідчить про те, що у багатьох пацієнтів може виникнути нова інфекція, яка відрізняється від персистуючої інфекції [9]. Інше обмеження більшості досліджень є обмеження даних [1,2,18]. Діагностичні тести часто проводять у пацієнтів з невизначеним діагнозом, але у багатьох пацієнтів з очевидною інфекцією можуть не проводитися всі відповідні тести. Це може недооцінювати корисності MSIS -критеріїв і, можливо, частково відповідальна за низький рівень чутливості критеріїв MSIS.

Підсумовуючи, дуже мало досліджень оцінили роль MSIS -критеріїв у визначенні термінів ревізії. Тому незрозуміло, чи є MSIS або критерії міжнародного консенсусу з періпротезної інфекції надійним інструментом для цієї справи. Культури складають основну частину критеріїв MSIS, і позитивна культура при ревізії збільшує ризик ускладнень в численних дослідженнях. Гістологічні дослідження мають високу специфічність, хоча їхня чутливість обмежена. Синовіальні маркери, такі як лейкоцити, поліморфноядерні нейтрофіли та ЛЕ-тест, мали кращі результати в діагностиці персистуючої ППІ порівняно з маркерами сироватки крові.

Хоча ШОЕ і CRP зменшуються між етапами двоетапного ендопротезування, вони не можуть бути надійно використані для виявлення персистуючої інфекції на поточних порогових значеннях. Існує гостра потреба в точному діагностичному тесті для визначення оптимальних терміну ревізії, у пацієнтів, які проходять хірургічне лікування стосовно ППІ.

Автори: *Arash Aalirezaie, Job Diego Velázquez Moreno, Dirk-Jan Moojen*

ЗАПИТАННЯ 2: Які параметри потрібно враховувати для визначення часу реімплантації після двостадійного ендопротезування у разі періпротезної інфекції кульшового або колінного суглобів?

Рекомендація: немає чітких показників, що дозволяють визначити оптимальні строки реімплантації. Таким чином, в період реімплантації слід враховувати клінічні ознаки інфекції, тенденції до зниження серологічних маркерів, і результати аналізу синовіальної рідини, якщо проводили аспірацію.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 96%, не погодилися — 3%, утрималися — 1% (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Оскільки оптимальні терміни для ревізії невідомі, більшість хірургів вважають за краще покладатися на комбінацію клінічних досліджень, таких як клінічні ознаки контролю інфекції та нормалізовані лабораторні показники після періоду антибіотикотерапії [1]. Не існує золотого стандарту, який може направляти хірургів для визначення оптимального часу ревізії [2]. Були вивчені різні сироваткові та синовіальні маркери для визначення найбільш точного тесту для скринінгу персистуючої ППІ. Загальним для більшості досліджень були їх висока специфічність, але низька чутливість.

Аналіз сироватки крові

Для діагностування ППІ оцінювали кілька сироваткових маркерів, але лише декілька перед ревізією. ШОЕ і СРБ широко оцінювалися для діагностики, моніторингу лікування та оцінки їх ролі у визначенні оптимального часу ревізії [2–9]. Хоча тенденція до зниження обох маркерів спостерігається протягом інтервального періоду, вони все ще можуть бути підвищені у пацієнтів, які визначені як вилікувані, а також ці маркери вважаються нормальними при стійкій інфекції. У різних дослідженнях не було визначено значень виключення і не було значних відмінностей середніх значень ШОЕ та / або СРБ під час ревізії між інфікованими та неінфікованими випадками [3,7].

Інтерлейкін-6 (IL-6) нещодавно вивчався серед інших біомаркерів при ППІ. Видно, що він може відігравати певну роль у визначенні персистуючої інфекції до ревізії, хоча необхідні більш сильні докази [10]. Недавнє дослідження Shahi та ін. [11], показали перспективні результати у визначенні часу ревізії з використанням тесту D-димеру сироватки крові. В їх групі 29 пацієнтам було виконано ревізію в наслідок ППІ. П'ять пацієнтів мали підвищений рівень D-димеру під час ревізії, два з яких мали позитивну культуру з інтраопераційних зразків (*Staphylococcus epidermidis* у одного пацієнта та *Cutibacterium acnes (C. acnes)* у іншого пацієнта). Обидва ці пацієнти згодом мали ускладнення через інфекцію. Виходячи з результатів цього дослідження, D-димер перевершує як ШОЕ, так і СРБ у визначенні часу ревізії. Відповідні значення СРБ і ШОЕ були помилково негативними у обох цих пацієнтів (рівень СРБ 8 мг/л і ШОЕ 20 мм/год у одного пацієнта; рівень СРБ 1 мг/л і ШОЕ 9 мм/год у другого пацієнта). У поточних клінічних дослідженнях нині досліджують корисність D-димеру при визначенні часу ревізії. D-димер є недорогим і широко доступним тестом, який може допомогти у визначенні часу ревізії.

Пункція суглоба

Аспірація синовіальної рідини і аналіз на кількість клітин, мікробіологічну культуру і біомаркери до ревізії також широко використовуються для виявлення стійкої інфекції. Дослідження лейкоцитів синовіальної рідини та диференційний аналіз є суперечливими [6–9,12,13]. Kusuma зі співавторами [7], показали, що перед ревізією лейкоцити синовіальної рідини та диференційний аналіз є непоказовими маркерами персистуючої ППІ в колінному суглобі. Навпаки, Shukla зі співавторами [6] виявили, що кількість лейкоцитів в синовіальній рідині перед ревізією має високу діагностичну цінність при наявності перситуючої інфекції в кульшовому суглобі. Zmitowski зі співавторами [12], повідомляли про підвищення лейкоцитів у синовіальній рідині і поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЛ)%, статистично значущого рівня, у пацієнтів з персистуючою ППІ, але не надали порогове значення для ідентифікації пацієнтів з персистуючою ППІ. Майже

всі дослідження, що оцінюють мікробіологічну культуру суглобового пунктату, свідчать про дуже низьку чутливість, що означає, що персистуюча інфекції не виявлена [8,9,13,14]. Крім того, Muhlhofer зі співавторами, [8] визначили, що мікробіологічний аналіз синовіальної рідини може також вводити в оману через помилкові позитивні культури.

Kheir et al, [15] повідомили про використання лейкоцитарної естерази (ЛЕ) як скринінгового тесту на персистуючу інфекцію. Цей тест продемонстрував високу специфічність (100%), але низьку чутливість (25%). Позитивний результат ЛЕ мав високу прогностичну цінність розвитку ускладнень після ревізії. Frangiamore та співавтори [16] оцінювали цитокіни синовіальної рідини для визначення найвищої діагностичної точності для ППІ. IL-6 і IL-1β показали найбільше зменшення між першою і другою стадіями; це потенційно може бути використаним для моніторингу ефективності лікування ППІ. Через низьку чутливість цих тестів вони не дають точної відповіді щодо інфекційного статусу.

Критерії товариства м'язово-скелетної інфекції (MSIS)

Ефективність критеріїв MSIS для виявлення ППІ також була досліджена [15–17]. Незважаючи на клінічне значення цих критеріїв, відсутність чутливості цих тестів не робить їх корисними при діагностиці персистуючої інфекції. Frangiamore зі співавторами повідомили про специфічність 89% і чутливість 0% для критеріїв MSIS для виключення ППІ після першого етапу лікування [16]. В іншому дослідженні Georges зі співавторами [17], оцінили 97 хворих, що перенесли ревізію, які продемонстрували високу специфічність, але низьку чутливість для критеріїв MSIS для діагностики персистуючої інфекції. Вони прийшли до висновку, що критерії MSIS повинні бути оцінені на другому етапі ендопротезування, оскільки вони виявили, що проведення ревізії суглоба, який є MSIS -позитивним на інфекцію, значно збільшувало ризик подальшої невдачі.

Інтраопераційні тести

Інтраопераційні гістологічні зразки також використовувалися як надійний показник наявності інфекції під час ревізійного ендопротезування. Вони були добре вивчені щодо усунення інфекції при проведенні ревізійних операцій. Хоча все ще існують дебати щодо оптимального діагностичного видалення (кількість поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЛ) в полі зору), автори рекомендували, щоб ревізія була відкладена у випадках, коли гістологічні зразки були позитивними. Однак інтраопераційні гістологічні зразки недостатньо надійні для виключення персистуючої інфекції через низьку чутливість [17–21]. Della Valle зі співавторами показали чутливість 25 % у своєму дослідженні (18). Зовсім недавно George зі співавторами досягли 50 % чутливості, незважаючи на те, що ці зразки оцінювалися спеціалізованим патологоанатомом [17]. Інтраопераційні мікробіологічні штами не рекомендуються через дуже низьку чутливість [22–24].

Ми вважаємо, що комбінацію можливих діагностичних показників слід досліджувати для визначення інфекційного статусу пацієнта перед ревізією. Хірург повинен покладатися на цю стратегію і клінічне судження перед виконанням ревізіїі.

Автори: *Marco Teloken, Scott Sporer*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи є нормалізація серологічних маркерів необхідною передумовою до проведення ревізійного ендопротезування як частини двоетапного втручання?

Рекомендація: Ні. Тенденція і зниження показників CRP та ШОЕ є очікуваними, але ми все ще визнаємо, що є певні випадки, коли реімплантація може виконуватися, незважаючи на ненормальні рівні ШОЕ і CRP. Хірурги не повинні чекати повної нормалізації маркерів запалення, оскільки вони можуть не нормалізуватися у деяких пацієнтів та / або тривати довгий час.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 95%, не погодилися — 5%, утрималися — 1% (одноголосно, найвищий консенсус).

Обгрунтування

Серед методів збільшення ефективності двоетапної заміни при ППІ є виявлення персистуючої інфекції з використанням первинних та вторинних маркерів запалення перед ревізією.

Зниження рівня ШОЕ та СРБ у зв'язку з відсутністю клінічних ознак інфекції часто вважається ознакою того, що можливе безпечне виконання реімплантації. Ghanem зі співавторами [1] продемонстрували, що у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями середні рівні ШОЕ і СРП перед другим етапом були подібні до тих, у яких інфекція була успішно вилікувана. Аналогічно, Kusuma зі співавторами [2] не виявили суттєвих розходжень у результатах тестування між персистентно інфікованими та неінфікованими групами перед другим етапом операції. В обох дослідженнях автори зробили ретроспективний огляд з метою оцінення визначального значення ШОЕ, СРБ або обох цих показників, які можна було б використовувати для виявлення подальшої інфекції до реімплантації. Вони виявили, що така величина не може бути визначена, і що ШОЕ та СРП осіб, які мають або не мають інфекції, схожі.

Постійно підвищені рівні ШОЕ та СРБ на момент реімплантації були виявлені у 54% та 21% пацієнтів відповідно. Також Shukla зі співавторами [3] повідомили, що середні рівні ШОЕ та СРБ істотно знизилися між стадіями, але залишалися підвищеними у 62,5 та 27,5% пацієнтів, у яких інфекція була ліквідована. Kubista зі співавторами [4] виявили відсутність статистично значущих відмінностей у середніх значеннях для СРБ або ШОЕ перед видаленням або реімплантацією, коли порівнювали лікування інфікованої групи з контрольною групою.

В одному дослідженні було відзначено слабкий зв'язок між рівнем запальних маркерів до реімплантації та подальшим результатом ТЕКС у пацієнтів, яким було виконано двохетапне ревізійне втручання [5]. У аналогічному дослідженні ТЕКшС не було виявлено жодної асоціації між успішною реімплантацією другого етапу та рівнями ШОЕ та СРБ при попередній реімплантації [6]. Аналогічно, значення не відрізнялися між невдалими та успішними групами у серії повідомлень Mortazavi зі співавторами [7]. Таким чином, наявні дані свідчать про те, що серологічні маркери не можуть бути єдиним фактором, яким керується хірург для визначення часу реімплантації.

Хоча деякі автори виступають за очікування нормалізації запальних маркерів ШОЕ і СРБ [8–11], багато інших [12–16] покладаються на тенденцію до зниження показників, які були до початку реімплантації. У тих випадках, коли не спостерігається постійного зниження значень, деякі вважають за краще встановлення спейсеру замість реімплантації [17,18].

Рівень запальних маркерів може залишатися підвищеним у пацієнтів з наявністю запалення, які можуть затьмарити картину [19,20]. Запальні маркери все ще слід вимірювати у пацієнтів в стані запалення як для діагностування ППІ, так і для визначення часу реімплантації. George зі співавторами [21] проаналізували діагностичну корисність ШОЕ і СРБ для виявлення на другої стадії, персистуючої інфекції у пацієнтів з впливом артриту. Під час реімплантації ШОЕ і СРБ залишалися вищими за порогові значення MSIS у багатьох пацієнтів з запальним артритом. Автори, однак, зробили висновок, що постійно підвищені серологічні маркери не завжди повинні бути пов'язані з запальним артритом, а також можуть свідчити про триваючу інфекцію [21].

Попередні дослідження вивчали роль інших сироваткових маркерів інфекції. Одним з таких маркерів є інтерлейкін-6 (IL-6), який показав високу прогностичну значущість для ППІ у пацієнтів, яким було виконано ревізійну операцію в одному дослідженні [22]. Значення виключення в сироватці 8 пг/мл є ознакою відсутності інфекції і, можливо, показанням до реімплантації. Інші дослідження не змогли довести значення для сироваткових цитокінів, але припустили, що якщо такі маркери вимірюються, тенденція до зниження між двома стадіями може стати важливим показником для клініцистів для моніторингу відповіді на лікування [23]. Нещодавно повідомлялося, що D-димер сироватки крові має значний потенціал для діагностики ППІ [24]. Корисність цього тесту для визначення оптимального часу реімплантації оцінюється, і попередні результати, представлені на щорічному конгресі Американської академії ортопедичних хірургів (AAOS) тими самими авторами, виявилися обнадійливими.

Що стосується аналізу синовіальної рідини, Zmistowski зі співавторами [25] стверджує, що аналіз синовіальної рідини, навіть без цільового призначення, може виявити стійкий ППІ перед реімплантацією. Shukla зі співавторами [3] спостерігали, що підрахунок кількості лейкоцитів міг виявити персистуючу інфекцію з пороговим значенням 3000 клітин/мкл. Навпаки, Muhlhofer зі співавторами [26] не могли встановити порогові значення для СРБ, лейкоцитів, відсоток поліморфноядерних (ПМЛ) лейкоцитів, тим самим спостерігаючи, що відсутність надійних маркерів свідчить про персистенцію інфекції. СРБ і лейкоцити часто виявлялися підвищеними, навіть коли інфекцію контролювали. Синовіальним біомаркером з великою перспективністю є лейкоцитарна естераза (ЛЕ). Дослідження Kheir зі співавторами виявили, що позитивний тест ЛЕ (визначений як ++) на момент реімплантації свідчив про персистуючу інфекцію і прогнозував наступне ускладнення з великою точністю [27]. Ще одне нещодавнє дослідження з того самого інституту, проведене Tarabichi зі співавторами [28] показує, що аналіз ЛЕ, коли він застосовується разом із серологічним скринінгом, є потужним тестом для діагностики ППІ і визначення термінів реімплантації. На підставі наявних доказів доцільно розглянути можливість використання ЛЕ-тестів на момент реімплантації, що може забезпечити хірургів додатковою та визначальною аналітичною інформацією.

Виходячи з наявних доказах, запальні сироваткові маркери, ШОЕ і СРБ, не вважаються надійними самостійно при визначенні наявності інфекції. Ми розуміємо і рекомендуємо, щоб ці маркери все ще спостерігались між двома етапами, і зниження їх значень виявляли перед виконанням реімплантації. Значення ШОЕ і СРБ у сироватці крові під час реімплантації можуть бути більш цінними, якщо результат аналізу синовіальної рідини, зокрема, з використанням ЛЕ-тесту, і, можливо, інших сироваткових маркерів, таких як D-димер, об'єднують. Існує потреба в майбутніх дослідженнях для визначення найбільш відповідного маркера, який може свідчити про персистуючу інфекцію.

Автори: *Hangama Fayaz, Carlos A. Higuera, Igor Shubnyakov*

ЗАПИТАННЯ 4: Яка важливість двотижневого утримання від антибіотиків до реімплантації?

Рекомендація: невідомо. Немає переконливих доказів для підтвердження необхідності цього або стосовно ідеальної тривалості утримання від антибіотиків до реімплантації.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 92%, не погодилися — 7%, утрималися — 1% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Двоетапне ревізійне ендопротезування продовжує залишатися кращим методом лікування хронічних ППІ у США та Європі. Традиційно операція включає видалення всього штучного імплантату та шеститижневий період подальшого лікування антибіотиками. До реімплантації прийнято застосовувати 14-денний інтервал, вільний від антибіотиків, відомий як лікові канікули, призначений для «пробудження» резидуальної інфекції [1]. Протягом цього періоду зазвичай проводять серологічне дослідження та аспірацію синовіальної рідини, щоб переконатись, що інфекція знаходиться під контролем до проведення реімплантації. Проте цей терапевтичний варіант залишається спірним [2] через брак системного лікування антибіотиками через шість тижнів, що може призвести до персистенції інфекції та розвитку ряду стійких до лікарських засобів штамів. Крім того, точність серологічних тестів і аспірації синовіальної рідини під час тривалої системної антибіотикотерапії є спірною. Ghanem зі співавторами [3] та Spangehl зі співавторами [4] повідомили, що дані про значення серологічних маркерів і аспірації синовіальної рідини між етапами були опубліковані з використанням гетерогенних груп, коротких періодів спостереження та непослідовних інтервалів без антибіотиків. Тим часом, деякі дослідження рекомендують відмову від системної антибактеріальної паузи через шість тижнів на користь безперервного введення антибіотиків [5, 6].

Bejon [7] та ін. (2010) ретроспективно повідомили про 152 пацієнтів з ППІ, яких лікували двоетапним ревізійним ендопротезуванням з показником успішності 83% з середньою тривалістю спостереження 5,7 років; це знаходиться в межах діапазону показників успішності [7]. Реімплантації передував двотижневий період без антибіотиків у 88% випадків. Проте, мікробіологія була позитивною

у 3 з 18 пацієнтів (16%) без двотижневого періоду з виключенням антибіотиків у порівнянні з 18 з 134 пацієнтів (13%) з двотижневим періодом без антибіотиків. При реімплантації більше колінних суглобів були позитивними в культурі, ніж кульшові суглоби, незважаючи на те, що вони рідше були позитивними в культурі на першому етапі видалення ендопротеза. Спейсери використовувалися у всіх ревізіях колінних суглобів; проте вони не дуже часто використовувалися для кульшових суглобів (13%). Вони не використовували аспірацію синовіальної рідини суглоба, а чекали протягом двотижневого періоду без антибіотиків і вирішували, чи слід проводити реімплантацію на основі клінічного статусу. Найбільш несподівані дебрідменти після першого етапу були виконані без припинення дії антибіотиків. Вони дійшли висновку, що немає жодних доказів, що підтверджують необхідність застосування періоду, вільного від антибіотиків, до реімплантації та звичайної реміплантаційної мікробіології. Автори не знайшли доказів для підтримки проведення канікул вільних від антибіотиків.

Millhofer [5] зі співавторами (2018) обстежили 112 пацієнтів, які мали позитивні MSIS -критерії для ППІ, включаючи 45 пацієнтів з ендопротезами кульшового суглоба та 67 пацієнтів з ендопротезами колінного суглоба. Вони лікували всіх хворих за двоетапним протоколом з використанням поліметилметакрилатного (ПММА) спейсера після 14-денного інтервалу без антибіотиків, під час якого оцінювали серологічні маркери (С-реактивний білок (СРБ) та лейкоцити) і синовіальну рідину (проводили підрахунок лейкоцитів (WBC), відсоток поліморфноядерних нейтрофілів (ПМН) та мікробіологічну культуру), і результати порівнювали з результатами їх довготривалого спостереження (середнє спостереження, 27 місяців; діапазон від 24 до 36 місяців). Вони не виявили надійного маркера, що свідчить про тривалу персистенцію інфекції. СРБ і лейкоцити часто підвищувалися, хоча інфекція контролювалася. Нормалізація сироваткових маркерів не виключала персистенції інфекції протягом періоду спостереження.

Аналіз показників лейкоцитів і ПМЛ синовіальної рідини не підтримав їхню надійну діагностичну надійність перед першим етапом. Автори зазначили, що мікробіологічний аналіз синовіальної рідини часто вводить в оману через помилково-позитивні мікробіологічні культури, що призвело до надмірного лікування. Крім того, вони підкреслювали необхідність високоякісного лікування антибіотиками, включаючи активні антибіотики проти біоплівки, без будь-яких антибактеріальних канікул з діагностичних причин. Більше того, вони припускали, що надійність сироваткових маркерів зростає, якщо час між першим та другим етапом продовжується до 6 місяців або 1 рік, що є причиною поганого функціонального результату та підвищеного психосоціального навантаження [3, 5].

На противагу цьому, Janz [8] зі співавторами (2016) повідомили про надзвичайно високу чутливість (95%) з низькою специфічністю (20%) для сироваткового СРБ для прогнозування персистенції інфекції у разі резекційної артропластики кульшового суглоба без використання спейсера. У їх дослідній групі інтервал між видаленням імплантату та виконанням другого етапу склав до декількох місяців у групі, де оперативне втручання було виконано за Girdlestone, тоді як Millhofer [5], Kusuma зі співавторами [9] and Ghanem зі співавторами [3] представили стандартизований графік з діагностичним клінічним спостереженням 8 тижнів після видалення.

Boelch [6] та ін. (2018) ретроспективно проаналізували 92 аспірації до запланованої реконструкції суглоба під час двоетапної ревізії з використанням спейсера. ППІ було діагностовано згідно з Клінічними Практичними Рекомендаціями Товариства Інфекційних Хвороб (США).

Середня тривалість від первинної операції до видалення протеза склала 58,75 місяців (в середньому 14,38 місяців). У дослідженні 47,8% видалених ендопротезів були первинними ревізіями, 57,6% — чоловіками. Крім того, середній вік у разі видалення ендопротезів становив 67,46 років, а середній індекс маси тіла (ІМТ) — 29,8 кг / см^2. Артикулючий спейсер (91,3%) або резекційна артопластика (8,7%) виконувалась за бажанням хірурга. Спейсери формували вручну з стрижнем за Steinman як ендоскелет. Крім того зазвичай використовували цемент Palacos R + G з додаванням 2 г ванкоміцину на 40 см^3 об'єму.

Якщо передопераційні культури з аспірації не проявляли зростання, то антибіотикотерапію ініціювали в комбінації з аміноглікозидом і цефалоспорином.

При виявлені бактерій, антибіотикотерапію модифікували за рекомендацією мікробіолога. У цьому дослідженні середня тривалість введення внутрішньовенного антибіотика — 18,5 днів з наступним курсом пероральної антибактеріальної терапії в середньому 17,0 днів.

Середня тривалість терапії антибіотиками становила 34,4 днів, а середній термін утримання від ліків становив 15,3 днів. Рівно 72,8%.

Аспірації між двома етапами були виконані після утримання від ліків як мінімум на 14 днів. Аспірацію проводили в стерильних умовах. Їх результати свідчать, що ні культура синовіальної рідини, ні кількість синовіальних лейкоцитів між двома етапами ревізії кульшового суглоба з використанням спейсера не були узгоджені як стандартний підхід до виключення персистуючої інфекції.

Таким чином, автори вважали за краще ревізійне ендопротезування або заміну спейсера без будь-якого припинення системної антибактеріальної терапії, і вони настійно не рекомендували виконання пункції під час двоетапної ревізії і натомість рекомендували розглянути високий рівень СРБ до видалення протеза та ревізії, що наводить на думку про підвищений ризик персистентної інфекції. У нашому огляді літератури підкреслюється, що жоден фактор не може використовуватися окремо при оцінці успіху двоетапного ендопротезування в усуненні інфекції.

Таким чином, ми повинні покладатися на комбінацію клінічної оцінки, візуалізації, серологічних тестів і біопсії, щоб визначити терміни реімплантації. Крім того, здається, що є недостатньо доказів відстрочки реімплантації до тих пір, поки всі серологічні маркери не повернуться до нормальних показників, що, можливо, може призвести до тривалої інвалідності та на кінцевому етапі викликати контрактури м'яких тканин і подальшу втрату кісткової маси [3].

Автори: *Hangama Fayaz, Carlos A. Higuera, Igor Shubnyakov.*

ЗАПИТАННЯ 5: Яка діагностична точність аспірації синовіальної рідини з суглоба при наявності цементного спейсера у поєднанні з клінічними та рентгенологічними даними, серологічними тестами та біопсією? Чи слід її обов'язково виконувати перед реімплантацією?

Рекомендація: Діагностична точність аспірації перед реімплантацією невідома. Жоден параметр, який використовується для діагностики ППІ, та їхні відповідні пороги, не були визначені для випадку аспірації. Рішення про виконання аспірації повинно бути зроблено в індивідуальному порядку та на підставі індексу підозри про персистуюче інфікування.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 95%, не погодилися — 4%, утрималися — 1% (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

До сьогоднішнього дня жоден з методів діагностики ППІ не продемонстрував 100% специфічність або чутливість [1]. Тому для підтвердження діагнозу ППІ необхідно встановити діагностичний метод, який включає до себе поєднання клінічної оцінки, візуалізації серологічних тестів, а також пункційних тестів і біопсій. Двоетапна рівізія відрізняється від одноетапної тим, що всі компоненти видаляються під час операції. На відміну від одноетапної ревізії, в двоетапній локально імплантується тимчасовий засіб доставки антибіотика (спейсер), а системні антибіотики вводяться внутрішньовенно протягом чотирьох-шести тижнів, а перерву від антибіотиків влаштовують за два-вісім тижнів до ревізії для підтвердження елімінації інфекції [2-4] і для гарантії того, що зразки мікробної культури, зібрані при ревізії, не дадуть негативних результатів через попереднє застосування антибіотиків [4].

Двоетапна ревізія в умовах інфікування при ТЕКС була вперше описана Insall зі співавторами [5] в 1983 році. За їх словами, перший етап включає в себе видалення всіх сторонніх матеріалів з суглоба. Після цього проводиться обробка всіх м'яких тканин, кісток, сіновектомія, іригація і розширення мозкових каналів. Після підготовки суглобу вставляють цементний спейсер з антибіотиком, і / або статичний або шарнірний, з подальшим закриттям м'яких тканин і шкіри. Потім пацієнтові призначають антибіотики протягом тривалого часу. Внутрішньовенні антибіотики найбільш часто використовуються і вибираються на основі чутливості збудників, яка визначається з передопераційних та інтраопераційних мікробіологічних культур [5].

У 2000 році Mont зі співавторами [6] провели проспективне дослідження за участю 34 пацієнтів, яким було виконано пункцію перед ревізією, через чотири тижні після припинення прийому антибіотиків. Автори: прийшли до висновку, що культури пунктату коліна мали чутливість 75%, специфічність 100%, позитивну прогностичну цінність 100% і негативну прогностичну цінність 97%.

Beckerom і Stucky [7] (2006) вивчали культуру пункційної рідини з 68 інфікованих колін у 67 пацієнтів; вони повідомили про 32 справжніх позитивних результатах, 17 дійсних негативних результатах, 6 хибних позитивних результатах і 13 помилкових негативних результатах та прийшли до висновку, що передопераційна пункція мала позитивну прогностичну цінність 71% і негативну прогностичну цінність 74%. Вони заявили, що позитивний результат пункції може вказувати на інфекцію протеза; проте, негативний результат не виключає інфекції, і в таких випадках слід враховувати коагулазонегативну стафілококову інфекцію.

Meermans і Haddad [8] (2010) проспективно спостерігали 120 пацієнтів з передбачуваною інфекцією при ТЕС, в тому числі 64 із ТЕКшС та 56 з ТЕКС. Всі

пацієнами виконували пункцію суглоба з посівом синовіальної рідини та біопсією. Вони прийшли до висновку, що чутливість склала 83% для пункції, 79% для біопсії та 90% для комбінації обох методик. Специфічність була 100% для аспірації, біопсії та їх комбінації. Їх загальна точність склала 84%, 81% і 90% відповідно. Вони прийшли до висновку, що рутинна пункція суглоба повинна супроводжуватися біопсією при лікуванні септичних станів.

Лоннер та співавт. [9] (2001) опублікували дослідження 34 інфекцій після ТЕКС, де виконувалася пункція для виявлення персистуючої інфекції до реімплантації та після завершення курсу антибіотиків протягом чотирьох-восьми тижнів. Вони прийшли до висновку, що пункція колінного суглоба після видалення протеза має чутливість і позитивне прогностичне значення рівними нулю, негативне прогностичне значення 75% та специфічність 92%. Вони також заявили, що негативний результат пункцій суглоба після видалення протеза не обов'язково виключає поточну інфекцію. Середній інтервал без антибіотиків у всіх пацієнтів склав 20 днів; пацієнти з помилково негативними результатами пункції мали середній інтервал без антибіотиків 11,5 днів у порівнянні з 26 днями серед всіх інших пацієнтів.

Крім того, дослідження, виконане Ghanem зі співавторами [10] (2009) повідомило, що негативний результат пункції колінного суглоба не виключає інфекції. Вони спостерігали псевдонегативну пункцію в 15% випадків, аналогічно повідомленням Lonner [9] та співавт.

Sanchez-Sotelo та співавт. [11] (2009) основну увагу приділяли довгостроковій виживаності без реінфікування і механічній міцності; вони ретроспективно обстежували 168 пацієнтів (169 кульшових суглобів) з ППІ, причому всі вони пройшли двоетапну реімплантацію інфікованого кульшового суглоба з 1988 по 1998 рік. На другому етапі стегновий компонент був зафіксований за допомогою насиченого антибіотиками кісткового цементу в 121 кульшовому суглобі, в той час як всі інші кульшові компоненти були безцементні.

Мінімальний час спостереження склав 2 роки (в середньому 7 років; діапазон 2-16 років). При останньому обстеженні 12 кульшових суглобів (7,1%) зазнали повторної операції через повторне інфікування, а у 13 кульшових суглобів (7,7%) було виконано ревізію через асептичне розхитування або остеоліз. Асептичне розхитування сталося з однох або обох сторон у 24 кульшових суглобах (14,2%). Десятирічні показники виживаня ендопротезів без повторного інфікування і механічного пошкодження склали 87,5% та 75,2% відповідно. Дев'ятнадцять кульшових суглобів зазнали вивиху і вісім були замінені через нестабільність. Двоетапні операції включали видалення всіх компонентів протеза, цементу (якщо він є) та всіх чужорідних компонентів з подальшою внутрішньовенною антибактеріальною терапією та з відстроченою ревізією. Вони застосували спейсер з насиченого антибіотиками поліметилметакрилата в 31 випадку, в той час як іншим виконали ревізію з проміжком часу між вилученням імплантату та повторною операцією.

У 23 кульшових суглобах з негативними інтраопераціоннимі культурами інфекція була діагностована на підставі позитивної інтраопераційної патології (13 суглобів), явного гною (дев'ять суглобів, шість з позитивною патологією), позитивної передопераційної пункції (14 суглобів, сім з позитивною патологією) і / або макроскопічних ознак інфекції. Середня тривалість внутрішньовенної антибіотикотерапії становила 6 тижнів (від 3 до 18 тижнів). Середня тривалість інтервалу

між резекцією і реімплантацією склала 9,4 місяця (діапазон 3-18 місяців). Після реімплантації антибіотикотерапію було припинено після подолання інтраопераційних культур, за винятком 16 пацієнтів (16 суглобів) з хронічною пероральної супресивною антибіотикотерапією.

Kusuma та співавт. [12] (2011) визначили, що серологія (ШОЕ / СРБ) та пункція (кількість синовіальних лейкоцитів) є прогностичними параметрами для визначення відповідного часу для визначальння часу ревізії. Їх порівнювали при припиненні лікування антибіотиками перед другим етапом операції. Було встановлено, що кількість лейкоцитів в синовіальній рідині є найбільш надійним показником щодо інфекції. Проте, дослідники не змогли опублікувати будь-які конкретні дані, що вказують на постійну інфекцію.

Newman зі співавторами [13] ретроспективно оцінили 77 суглобів, які перенесли пункцію перед другим етапом операції, і виявили чутливість 30% і специфічність 100% при виявленні інфекції. Аналогічно, Preininger зі співавторами [14] виявили, що до реімплантаційні пункційні культури мали високу специфічність (100%), але низьку чутливість (21%). Хоча в більшості досліджень повідомляється про високу специфічність культур, корисність інших пункційних тестів менш ясна. Shukla та співавт. [15] виявили, що підрахунок лейкоцитів мав площу під кривою (AUC) 0,91 при відсіченні 3,528 клітин/мкл (чутливість 78%; специфічність 96%), тоді як у поліморфноядерних (ПМН)% AUC становив 0,81 при порозі 79 % (чутливість 78%; специфічність 82%). Newman зі співавторами [13] повідомили про чутливість і специфічність 47% та 87% для кількості лейкоцитів (AUC = 0,67), а також 76% і 80% для ПМН% (AUC = 0,78), відповідно, при порогах MSIS 3000 клітин/мкл і 80 ПМН%. Вони також виявили, що коли будь-який з результатів пункції був позитивним для інфекції (лейкоцити > 3000 клітин/мкл або ПМН% > 80 або позитивна культура), пункція мала добрі діагностичні характеристики (AUC = 0,82). Крім того, вони виявили, що зниження порогового значення для кількості лейкоцитів значно б поліпшило діагностичну чутливість (47 — 76%) при незначному зниженні специфічності (87 — 78%). Навпаки, Hoell зі співавторами [16,17] повідомили про погані діагностичні показники для кількості лейкоцитів в двох своїх дослідженнях (AUC 0,37 і 0,56), хоча отримане обмеження було близьким до 1000 клітин/мкл. Kheir зі співавторами [18] виявили, що тест на лейкоцитарну естеразу (ЛЕ), що проводиться на синовіальній рідині, мав чутливість та специфічність 26% і 100% відповідно (AUC = 0,56) для виявлення персистуючої інфекції. Вони також виявили, що позитивний тест на ЛЕ був пов'язаний з підвищеним ризиком повторного інфікування після операції реімплантації.

Більшість досліджень проводилося ретроспективно, викликаючи упередженість при відборі пацієнтів, і якість їх проведення була середньою або низькою [19]. Однією з основних проблем при інтерпретації досліджень, які оцінюють корисність пункції, є невизначеність щодо золотого стандарту діагностики персистуючої інфекції. Багато досліджень порівнюють результати пункції з інтраопераційними культурами, гістологією або іншими маркерами під час реімплантації, в той час, як деякі дослідження порівнюють з подальшою невдачею після реімплантації. Незначна кількість синовіальної рідини (сухі крани) є ще однією проблемою при виконанні передопераційних пункцій при встановленні спейсера [13]. Іноді промивання сольовим розчином проводиться з метою отримання рідини при виявленні таких сухих відводів. Newman зі співавторами [13] порівняли

точність аспірації, виконаної з та без сольового промивання, і виявили, що кількість синовіальних лейкоцитів і ПМН% були помітно порушені промиванням, в той час як результати культивування були менш чутливі до лаважу.

Таким чином, здається, що культури, отримані до запланованого другого етапу, допомагають в боротьбі з персистуючою інфекцією. Пацієнт з позитивною культурою, ймовірно, виграє від додаткової обробки. Проте, негативна культура не виключає персистируючу інфекцію, а додаткові клінічних і лабораторних маркерів слід враховувати у цих пацієнтів. Підрахунки лейкоцитів і ПМН% продемонстрували хорошу діагностичну корисність, хоча виключення лейкоцитів може бути нижче порога MSIS. Загальновідомо, що найбільш важливими факторами на користь рутинної аспірації є її надійність, низька вартість і простота застосування в поліклініці. З огляду на дослідження [8,12] як рівень II, діагностичні дослідження, що підкреслюють діагностичну точність аспірації ділянки цементного спейсера після утримання від ліків в літературі, ми робимо висновок, що аспірація синовіальної рідини в ділянці цементного спейсера в поєднанні з клінічною оцінкою, візуалізацією, серологічними тестами та біопсіями мають високу діагностичну точність і можуть бути виконані перед повторною імплантацією на основі індексу підозри на персистуючі інфекції [20,21].

Автори: *Camilo Restrepo, William Griff.*

ЗАПИТАННЯ 6: Які інтраопераційні показники можуть використовуватися під час планованої реімплантації, щоб допомогти прийняттю рішень та зменшити ризик подальшого повторення інфікування?

Рекомендація: Інтраопераційно біопсійний матеріал та лейкоцит-естеразний тест (ЛЕ) можуть бути використані як показники для прийняття рішення про реімплантацію.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 66%, не погодилися — 25%, утрималися — 9% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Інтраопераційне прийняття рішення щодо реімплантації повинно базуватися на показниках, які є швидкими (через обмеження часу), точними для зменшення ризику повторення та надійними, щоб такі показники можна було відтворити у багатьох сценаріях.

Інтраопераційні гістологічні зразки (ГЗ) були використані, як швидкий і точний детектор інфекції під час реімплантації внаслідок високої специфічності. Більшість досліджень рекомендують утримання від реімплантації за наявності позитивних результатів. Незважаючи на це, існують дебати щодо критичної кількості поліморфноядерних клітин (ПМН) в полі зору та чи має це бути кількісний або якісний аналіз. Основною причиною, за якої ГЗ не є загальноприйнятим, як маркер прийняття рішень, є його вірогідна надійність. ГЗ продовжує мати низьку чутливість (від 25 до 50 %) за наявності інфекції [1–5]. ГЗ також залежить від високоспеціалізованого патолога з досвідом, що продемонстровано в дослідженні, опублікованому George зі співавторами, де навіть у

присутності висококваліфікованого патологоанатома чутливість досягала лише 50% [5]. Бактеріальні та грибкові штами мають дуже низьку чутливість [6–8], тому ці тести не рекомендуються.

Лейкоцитарна естераза (ЛЕ).

ЛЕ-тест має переваги швидкого, точного та надійного тестування. Це підтверджується кількома нещодавно опублікованими дослідженнями та мета-аналізом [9–22]. Ці публікації показують на те, що ЛЕ має чутливість, яка коливається від 49% до 95%, і специфічність, яка коливається від 82 — 100%. Деякі статті також показали позитивне прогностичне значення (ППЗ) від 71,5 до 100%.

Однією з обмежень, що спостерігаються при ЛЕ, будучи колориметричним аналізом, була потенційна можливість неточних показань за наявності крові у зразку. Недавнє дослідження Li X. зі співавторами [23] показали, що коли кров'яний зразок центрифугується, ЛЕ продовжує мати гарну чутливість та специфічність (92 і 93,1% відповідно), що робить її ще дуже надійним тестом для інтраопераційного прийняття рішень. Іншою проблемою, коли ЛЕ почала широко застосовуватися, була її точність при наявності негативних місцевих реакцій тканин (НМРТ), а саме металозу. Tischler зі співавторами [12] продемонстрували, що ЛЕ у поєднанні з ПМН% були надійними у виключенні інфекції у 92,9% оцінюваних випадків.

Альфа-дефенсін.

Тест альфа-дефенсіну, як надійний синовіальний біомаркер для діагностики інфекції, був представлений Deirmengian зі співавторами [14] З тих пір були розроблені нові технології, які швидше досягають подібних результатів. Альфа-дефенсінові імунохроматографічні аналізи [24–31] є швидшими та мають чутливість, яка коливається від 64,7 до 94,5%, специфічності з діапазоном 87 — 99,6%, ППЗ від 74,6 до 98,1 %, а негативне прогностичне значення (НПЗ) — від 83,7 до 98,2%. Проте, декілька досліджень [29, 30] показали, що імуноферментний тест, проведений в лабораторних умовах, є більш точним, ніж метод імунохроматографічного аналізу, та забезпечує чутливість в діапазоні від 83,6 до 97,1%, специфічність — від 97 до 100 %, ППЗ коливається від 94,9 до 100%, а НПЗ коливається від 89,9 до 98,2%. Як і на ЛЕ, на точність тестування альфа-дефенсіна можуть впливати інші фактори. Специфічність і ППЗ можуть зменшуватися в присутності НМРТ [24] і осадження кристалів при ендопротезуванні [31].

Інтерлейкіни.

Інший метод імунохроматографічного аналізу, який використовується для діагностики ППІ, включає інтерлейкіни, зокрема, інтерлейкін-6 (IL-6). Цей інтраопераційний тест дозволяє швидко оцінити цитокіни в синовіальній рідині. Цей метод вже використовується з достатньою специфічністю, але відносно низькою чутливістю. Однак, коли IL-6 вимірюється в лабораторії методами радіоімуноаналізу, він є більш точним [32].

Незважаючи на наявність цих перевірених часом і нових методів, хірург продовжує покладатися на комбінацію передопераційного тестування, інтраопераційного клінічного рішення та інтерпретацію цих інтраопераційних результатів, щоб вирішити, чи безпечно продовжувати повторну імплантацію та уникнути ризику рецидиву розвитку ПСІ.

Автори: *Thomas W. Bauer, Veit Krenn, Vincent Krenn.*

ЗАПИТАННЯ 7: Яка діагностична точність біопсії під час реімплантації? Які порогові значення слід використовувати в цьому контексті?

Рекомендація. Для підтримки двох з цих діагностичних порогів для підтримки діагностики перипротезної інфекції кульшового та колінного суглобів існує достатня кількість рецензованої літератури: 5 нейтрофілів (ПМН) у кожному із щонайменше 5 високопотужних (400X) мікроскопічних полів (HPF), або 10 нейтрофілів у кожному із принаймні 5 мікроскопічних полів.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 83%, не погодилися — 10%, утрималися — 8% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Поширеним методом лікування періпротезної інфекції кульшового або колінного суглоба є двоетапна ревізія [1], але буває важко визначити, чи інфекцію вилікувано або інфікований суглоб готовий до встановлення нового імплантату. На тести, за допомогою яких традиційно діагностують інфекцію при ревізії, такі як серологічні тести, мікробіологічні посіви і кількість клітин з диференціюванням аспірованої суглобової рідини, можливо, вплинуло попереднє хірургічне втручання, а також спейсер з вмістом антибіотику і можуть не мати такого ж прогностичного значення, як коли вони застосовуються при ревізійному ендопротезуванні [2]. Одним з небагатьох тестів, які можна виконати під час реімплантації або ревізійному ендопротезуванні, є інтерпретація ГЗ періпротезної тканини. У цьому контексті наявність гострого запалення, що характеризується нейтрофілами (нейтрофіли, поліморфноядерні лейкоцити (ПМЛ)), передбачає триваючу інфекцію [3-6]. Блок тканини, з якого був підготовлений цей зріз, потім фіксується формаліном і обробляються разом з додатковими тканинами в якості зразка, який слід інтерпретувати через день або два. Як правило, чим вище концентрація нейтрофілів в тканині, тим більша ймовірність того, що суглоб заражений, але існує суперечка щодо кращого порога для діагностування або виключення інфекції. Кілька систематичних оглядів визначили адекватні високоякісні дослідження, підтримуючі порогові значення 5 або більше нейтрофілів в кожному з 5 гістологічних зразків, або 10 або більше нейтрофілів в кожному з 5 гістологічних зразків, щоб підтвердити наявність інфекції [3, 7] під час ревізії. Було також запропоновано кілька інших порогів [8,9], і результати дослідження ГЗ також показали хорошу кореляцію з модифікованими критеріями MSIS [4]. Тим не менше, кілька досліджень стосувалися точності ГЗ для діагностики персистуючої інфекції на другому етапі реімплантації двоетапної ревізії при відомій періпротезній інфекції.

У 1999 році Della Valle зі співавторами [10] опублікували ретроспективне дослідження 64 пацієнтів (33 жінки і 31 чоловіка), яким була виконана резекційна артропластика з приводу періпротезних інфекцій, і у яких були отримані ГЗ. Резекційну артропластику було виконано в середньому через 40 місяців після ендопротезування, а реімплантація сталася в середньому через 19 тижнів. Поріг для можливого зараження становив 10 ПМН в кожному з щонайменше з 5 мікроскопічних полів. Випадки з менш ніж 5 ПМН в кожному з 5 мікроскопічних

полів були інтерпретовані як негативні. Ні в одному з випадків не було більше 5, але менше 10 ПМН на мікроскопічне поле. Як це прийнято в патології, в мікроскопічних полях представлені області з максимальною концентрацією нейтрофілів, а не загальне середнє значення по всьому перетину. З 64 пацієнтів у двох були позитивні ГЗ, але один був негативним при огляді фіксованих зрізів. 61 з 62 пацієнтів з негативними ГЗ також були негативними при огляді фіксованих зрізів. Чотири пацієнти вважалися інфікованими; інші 60 пацієнтів мали негативні культури і гістологію. Результати підсумовані у Таблиці I і показують чутливість 25% (ГЗ виявили одну з чотирьох персистуючих інфекцій), специфічність 98%, 50% позитивну прогностичну цінність (ППЦ), 95% негативну прогностичну цінність (НПЦ) і точність 94%.

George та співавт. опублікували два ретроспективних дослідження, в яких пройшло перевірку використання ГЗ і фіксованої гістології для діагностики інфекції при реімплантації. Перші [11] намагалися порівняти діагностичну точність ГЗ в порівнянні з критеріями інфекції MSIS [12] і провести подальше тестування використання критеріїв ГЗ і MSIS для прогнозування клінічної невдачі реімплантації. В ході дослідження було виявлено 79 пацієнтів, які пройшли двоетапну ревізію на предмет ППІ (38 колінних і 41 кульшових суглобів) і мали адекватні дані для оцінки критеріїв MSIS, мали результати ГЗ і мінімум 1 рік спостереження. Пацієнти пройшли другий етап двоетапної процедури після шести тижнів антибіотикотерапії, і були отримані інтраопераційні зразки під час реімплантації для гістологічного і мікробіологічного досліджень. Було 48 чоловіків і 31 жінка. Поріг для інтерпретації ГЗ для підтвердження інфекції включав 5 або більше ПМН в 3 або більше в полі зору при збільшенні 400X, базуючись на полях з максимальною концентрацією ПМН. Зверніть увагу, що цей поріг вимагає менше полів, ніж зазвичай рекомендується, тому можна очікувати, що він буде мати більш високу чутливість, але меншу специфічність, ніж якби було потрібно 5 або більше полів. Результати показників ГЗ порівнювалися з еталонним стандартом, який для цієї частини дослідження ґрунтувався на критеріях MSIS. Результати показали чутливість 56%, специфічність 94%, ППЦ 50%, НПЦ 94% і точність 90%.

Визнаючи, що ревматоїдний артрит може ускладнити інтерпретацію серологічних та інших тестів на інфекцію при реімплантації, George та співавтори також розглянули корисність ГЗ і фіксованої гістології для діагностики інфекції при реімплантації у пацієнтів з наявністю запалення при ендопротезуванні [13]. Вони простежили 47 ревізій (39 пацієнтів) з підтвердженим запаленням при ендопротезуванні і порівняли результати інтерпретації ГЗ з інтерпретацією відповідних фіксованих зрізів з наявністю або відсутністю персистуючої інфекції, як визначено критеріями MSIS на запланованій другій стадії реімплантації. Поріг для позитивної гістології був таким же, як в їх попередньому дослідженні: 5 або більше ПМН щонайменше в 3 зразках. Результати ГЗ показали чутливість 56%, специфічність 95%, ППЦ 73%, НПЦ 97% і точність 87%. З 120 зразків, проаналізованих за допомогою заморожених і фіксованих зрізів, було тільки чотири розбіжності. У кожному з них фіксуючий зріз був інтерпретований як позитивний (інфікований), тоді як ГЗ був інтерпретований як негативний, хоча не всі з них були клінічно значущими, оскільки в деяких випадках були інші позитивні значення ГЗ. Підсумовуючи, фіксовані зрізи мали два хибнопозитивних результата і один псевдонегативний, тоді як у ГЗ було два хибнопозитивних і чотири помилково

негативних. Таким чином, результати фіксованих зрізів мали чутливість 89%, специфічність 94%, ППЦ 80%, НПЦ 97% і точність 94% (Таблиця I).

Хоча отримані результати є варіативними, більшість досліджень показали, що інтерпретація гістологічних зразків при ревізійному ендопротезуванні має хороший НПЦ (тобто відсутність нейтрофілів підтверджує відсутність інфекції) [10], але це спостереження частково залежить від відбору проб. У 2010 році Комітет практичних рекомендацій Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS) знайшов адекватну високоякісну опубліковану літературу для підтримки одного з двох діагностичних порогів: 5 нейтрофілів в кожному з 5 мікроскопічних полів (максимальної концентрації в тканини) або 10 нейтрофілів в кожному з 5 мікроскопічних полів [14]. Очікується, що більш низький поріг для концентрації нейтрофілів буде пов'язаний з підвищеною чутливістю і більш низькою специфічністю (збільшення числа хибнопозитивних діагнозів [15]. Хоча більшість досліджень показали, що чутливість двох порогових значень є еквівалентною, в деяких дослідженнях повідомлялося про декілька більш високу специфічність, якщо потрібно 10 нейтрофілів, а не 5 [16]. Визнаючи, що жоден тест не має ідеальну специфічність і чутливість, клінічна значущість визначення персистуючої інфекції достатньо висока, тому деякі хірурги вважають за краще максимізувати чутливість навіть при незначних втратах специфічності. Наприклад, Kwiecen зі співавторами [4] недавно повідомили про чутливість 73,7% і специфічність 98,8% для ГЗ, отриманих при ендопротезуванні кульшового та колінного суглобів з використанням порогу 5 нейтрофілів тільки в 3 або більше мікроскопічних полях (той же поріг, використаний в обох дослідженнях George зі співавторами, описаних вище).

Як зазначалося вище, порогові значення, які використовуються для підтвердження наявності або відсутності періпротезної інфекції, були отримані в основному із зразків, отриманих при запланованому первинному ревізійному ендопротезуванні. Пацієнтів з відомою періпротезною інфекцією часто лікують за допомогою двоетапної процедури, і вважається, що операція і наявність спейсера, збагаченого антибіотиком, може змінити результати тестів, зазвичай використовуваних для діагностики інфекції, включаючи серологічні маркери, аспірацію суглоба з підрахунком клітин, мікробіологічних посівів і, можливою гістологією [2,17,18]. Хоча мало опублікованих досліджень включали досить інформації для документування чутливості і специфічності різних діагностичних порогів для розпізнавання персистуючої інфекції на другому етапі двоетапного лікування при відомій інфекції, результати, наведені тут, показують ті ж значення, що і для ГЗ, отриманих при первинному ендопротезуванні. Додаткові дослідження, в тому числі використання спеціальних штамів і швидких молекулярних тестів, необхідні, для допомогти визначення персистуючої інфекції, або адекватного діагностування інфекції під час ендопротезування.

Автори: *Aree Tanavalee, Miguel Molano.*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи повинні пацієнти з періпротезною суглобовою інфекцією (ППІ), викликані Mycobacterium tuberculosis, мати типову двотижневу перерву в антимікробній терапії до реімплантації?

Рекомендація: Немає доказів, що підтверджують необхідність двотижневу перерва в антимікробній терапії до реімплантації. Пацієнти з періпротезною суглобовою інфекцією, викликаною Mycobacterium tuberculosis, не потребують двотижневої перерви.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 88%, не погодилися — 6%, утрималися — 6% (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Туберкульоз є рідкісною причиною ППІ, лікування яких не є чітко стандартизованим [1,2]. Це може бути пов'язано з невеликим клінічним ознаками і труднощами в діагностиці цієї хвороби [3]. В літературі є замала кількість публікацій, більшість з яких складають повідомлення про випадки [2,4-14]. McCullough та співавт. [14] були першими, хто описав ППІ внаслідок туберкульозу. Вони припустили, що це сталося під час бактеріемії під час загострення туберкульозу. Це та інші повідомлення показали, що інфекційний контроль може бути досягнутий після хірургічного та фармакологічного лікування, хоча не можна зробити ніяких висновків щодо формального і стандартизованого лікування. Важливо відзначити, що в більшості публікацій лікування в основному сфокусовано на протитуберкульозної хіміотерапії, незалежно від хірургічного втручання з видаленням протеза або без нього. Хірургічне лікування вважається суперечливим і іноді не проводиться [9]. Фармакологічна лікування є аналогічним лікуванню при позасуглобовому туберкульозі. Література містить тільки один систематичний огляд, до якого увійшли 15 пацієнтів, всі з яких отримували від 2 до 4 засобів протитуберкульозної хіміотерапії (ріфампін (RMP), ізоніазид (INH), етамбутол (EMB) і піразинамід (PZA)) для лікування мінімум шість місяців (від 6 до 24 місяців) після постановки діагнозу [7]. Тридцять три відсотки пацієнтів (5 з 15) піддалися хірургічному лікуванню, в тому числі дебрідменту і збереженню ендопротеза, в той час як 20% (3 з 15) піддалися поетапному ревізійному ендопротезуванню, для яких протитуберкульозна хіміотерапія була продовжена під час ревізії [10, 11]. Згідно з останньою публікацією, до якої також увійшли 66 пацієнтів, курс лікування протитуберкульозною хіміотерапією варіював від 4 до 39 місяців, а також за типом і кількістю ліків [13]. Проте, 56,1% пацієнтів (37 з 66) отримували лікування не менше 12 місяців. Хірургічне лікування варіювало залежно від дебрідменту 17% (11 з 66), дебрідменту з заміною поліетиленового вкладишу 8% (5 з 66), двоетапної ревізії 23% (15 з 66) до видалення протеза з наступним артродезом 33% (22 з 66),

Протитуберкульозна хіміотерапія поряд з хірургічним втручанням, мабуть, необхідна для лікування ППІ, викликаної туберкульозом. Ідеальна тривалість лікування антибіотиками для цих пацієнтів невідома, але більшість вважає, що для пацієнтів з туберкульозною ППІ має бути призначено не менше чотирьох місяців лікування. Крім того, вкрай важливо забезпечити, щоб у пацієнтів з ППІ, викликаних туберкульозом, не було позасуглобового джерела інфекції. Беручи до уваги той факт, що туберкульозний ППІ можна вважати хронічним захворюванням, ми вважаємо, що слід застосовувати будь-яку стратегію, спрямовану на забезпечення лікування інфекції або її ліквідації.

Розділ 3. Фактори пов'язані зі збудником

Автори: *Henk Scheper, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Juliana Matos, Arana Stanis Schmaltz, Julia Herkenhoff Carij*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи може вірулентність (низька або висока) збудника впливати на лікування гострих гематогенних або хронічних перипротезних інфекцій суглоба (ППІ)?

Рекомендація: На сьогодні немає жодних доказів, що вірулентність збудника впливає на лікування гострих гематогенних чи хронічних ППІ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 69 %, не погодилися — 27 %, утрималися — 4 % (абсолютна більшість, низький консенсус).

Обґрунтування

Патогенність — це здатність збудника спричиняти захворювання. Ступінь, у якому патогенний мікроорганізм може призводити до інфекційного захворювання, визначає його вірулентність. Кілька чинників зумовлюють вірулентність бактерій, зокрема бактеріальна капсула, наявність адгезивних білків, деградувальних ферментів, токсинів і механізмів, що дають змогу запобігти імунній дії організму (наприклад внутрішньоклітинна інвазія або продукування біоплівки). Крім того, сприйняття організмом інфекції залежить від імунного статусу й наявності чужорідного матеріалу [1]. Тип фактора/ів вірулентності бере участь у клінічній картині захворювання. Загалом мікроорганізми, які вважають більш вірулентними, мають тенденцію спричиняти гострі інфекції (наприклад *Staphylococcus aureus*, стрептококи або грамнегативні бацили (GNB)) [2]. Натомість патогени з нижчою вірулентністю пов'язані з хронічними інфекціями (наприклад *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* та інші коагулазонегативні стафілококи (CoNS)) [2]. Проте чи всі чинники вірулентності бактерій стають явними і як вони залежать від специфічних стимулів довкілля? [3] Ми розглянемо це питання у двох аспектах: 1) оцінимо, чи впливають на результат лікування відмінності у вірулентності між різними мікроорганізмами (наприклад класично високовірулентні мікроорганізми проти мікроорганізмів із низькою вірулентністю); 2) визначимо, як діє сукупність чинників вірулентності, виражених у межах одного виду, на результат лікування.

Ступінь вірулентності між різними мікроорганізмами та його зв'язок із результатом

У базі даних «PubMed» були знайдені матеріали про пізні гострі/гематогенні ППІ і хронічні ППІ залежно від результату лікування. Усі відповідні публікації ми дібрали для аналізу, а посилання перевірили на наявність додаткових статей. Порахувавши загальну кількість пацієнтів в обох групах, ми визначили показник успішності для всіх пацієнтів (табл. 1) [4–19]. Пізні гострі ППІ висвітлені в 16 дослідженнях. З 948 пацієнтів частота успішності за допомогою дебридменту,

антибіотиків та збереження імплантатів (ДАЗІ) становила 56 % (від 35 до 94 %). Для хронічних ППІ були включені один метааналіз (62 дослідження) і 6 опублікованих робіт [19–25]. Виявлено, що з 4 570 пацієнтів із хронічною ППІ частота успішного лікування становила 90 % (від 87 до 100 %) з одноетапною або двоетапною ревізіями.

Захворювання на гострі чи хронічні інфекції залежить від багатьох чинників, водночас найвагоміший із них — хірургічна стратегія, використовувана в лікуванні гострої та хронічної ППІ, із заміною протеза або без заміни його. Через велику кількість лікувальних методів ми не можемо дійти висновку про те, які з цих методів мають гірші результати в разі гострих інфекцій, зумовлених вірулентністю бактерій. Є кілька досліджень, які оцінюють мікроорганізми з високою й низькою вірулентністю за умов застосування хірургічного підходу. Fink зі співавторами вивчали 39 пацієнтів із ранніми стадіями ППІ і 28 пацієнтів із гострими гематогенними інфекціями, кожного з яких лікували за допомогою ДАЗІ та спостерігали за ними понад два роки, щоб зафіксувати результати лікування [27]. Не було виявлено відмінностей у результатах між інфекцією, спричиненою патогенами з вищою вірулентністю (*S. aureus*, *Streptococci*, *Enterococci*, *GNB*), порівняно з патогенами з меншою вірулентністю (*CoNS* та анаероби, як-от *C. acnes*) [27].

Інші автори також порівнювали результати між ППІ, спричиненою *S. aureus* і *CoNS*. В одному дослідженні ретроспективно вивчали хронічні ППІ, проти яких застосовували супресивну антибіотикотерапію [28], тоді як в іншому досліджували результат ППІ, спричиненої *S. aureus*, порівняно з ППІ, спричиненою *CoNS*, які лікували одно- чи двоетапною ревізією [29]. Гостра гематогенна й рання ППІ, під час яких використовували ДАЗІ, і хронічна ППІ колінного суглоба, яку лікували різними хірургічними методиками, також вивчені в літературі. Жодне з цих досліджень не виявило істотної різниці в успішності після мінімального періоду спостереження від 3 до 24 місяців [4, 5, 13–16]. Деякі автори навіть описують найгірший результат у пацієнтів із ППІ, спричиненою *CoNS* [4]. Ці показники підкреслюють, що вірулентність не є чинником ризику для гірших результатів під час лікування ППІ.

Є ретроспективні дослідження, які припускають, що різновиди *Staphylococcus* пов'язані з рецидивом або персистенцією інфекції через високу здатність утворювати біоплівки, спостережувані в межах цього роду [30–32]. Дехто вважає, що *S. aureus*, зокрема, асоціюють із гіршим результатом після ДАЗІ, ніж інші мікроорганізми [5, 6, 33, 34], а також після двоетапної ревізії [35]. Проте є дослідження, у яких не виявлені жодні істотні відмінності в результатах стафілококових інфекцій загалом [36–38].

Ступінь вірулентності в одного й того самого різновиду збудника та його зв'язок із результатами.

Довкілля відіграє велику роль у фенотипічній експресії чинників вірулентності [3]. Наприклад, продемонстровано, що кількість магнію в середовищі *S. aureus* визначає зниження або підвищення регуляції специфічних генів вірулентності [15]. В експерименті на мишах показано, що отримані фенотипи пов'язані з різними наслідками інфекції [15]. Крім того, є багато суперечок про те, які детермінанти вірулентності *S. aureus* передусім відповідальні за тяжкість інфекції в разі остеомієліту [4, 14, 16]. Хоч поодинокі дослідження ідентифікували детермінанти вірулентності або бактеріальні штами, залучені до інфікування кісток і суглобів

[6, 13, 16, 17], лише деякі науковці визначають наявність або брак цих чинників вірулентності внаслідок лікування ППІ [6, 17, 18].

Пошук літератури виявив три роботи, у яких вивчено вірулентність одного різновиду залежно від клінічного результату [4, 15, 16]. Tande зі співавторами оцінювали результат ППІ, спричинених малими штамами колоній стафілококів, фенотипом, пов'язаним із внутрішньоклітинною персистенцією й утворенням біоплівки [28]. Попри загальну гіпотезу, що цей фенотип відповідальний за персистивні й рецидивні інфекції, невдале лікування становило 23,7 % у стафілококових ППІ, спричинених малими штамами колоній стафілококів, проти 30,7 % у стафілококових ППІ із нормальним фенотипом (p = 0,51), що приводить до відношення ризиків 0,78 (довірчий інтервал (ДІ): 0,36–1,69) [28]. Під час іншого дослідження Post зі співавторами спостерігали чіткий зв'язок між ступенем утворення біоплівки штамів *S. epidermidis* і клінічним результатом у 104 пацієнтів з інфекціями, пов'язаними з ортопедичним імплантатом [39]. Слабке утворення біоплівки підкреслює результативність клінічного лікування — 82 % та швидке утворення біоплівки — 66,7 % [39]. Проте ця відмінність статистично не значуща. Передусім дослідники виявили, що збудники, які формують сильну біоплівку, мають ген icaA (білок внутрішньоклітинної адгезії, супроводжуваний утворенням біоплівки), але наявність або відсутність самого гена не пов'язана із клінічним результатом [39]. Натомість наявність гена bhp (гена біоплівки, пов'язаного з клітинною стінкою) асоційована з клінічною невдачею, але лише за умов інфекції нижньої кінцівки (p = 0,023) [39]. Morgenstern зі співавторами здійснили аналогічне дослідження, однак не виявили статистично значущого зв'язку між можливістю формувати біоплівку *S.epidermidis* і клінічним результатом лікування (p = 0,076) [40].

Таблиця 1. Пізня гостра/гематогенна ППІ, яку лікують за допомогою ДАЗІ

Стаття, рік	Кількість	Ступінь успіху	Коментарі
Wouthuyzen-Bakker 2018 [26]	340	55 %	Непубліковані дані
Lora-Tamayo 2017 [7]	242	59 %	Тільки стрептококи
Akgun 2017 [8]	16	69 %	Тільки стрептококи
Tande 2016 [9]	35	74 %	Тільки *S. aureus*, бактеріємія, виживаність 62%
He 2016 [10]	11	82 %	
Koh 2015 [11]	20	55 %	
Holmberg 2015 [13]	12	75 %	
Puhto 2015 [12]	35	46 %	
Koningsberg 2014 [5]	42	76 %	
Geurts 2013 [14]	6	83 %	
Lora-Tamayo 2013 [15]	52	35 %	Тільки стафілококи
Kuiper 2013 [4]	32	59 %	
Rodriguez 2010 [16]	50	48 %	
Byren 2009 [6]	12	83 %	Тільки кульшові суглоби
Giulieri 2004 [17]	27	78 %	
Everts 2004 [18]	16	94 %	Тільки стрептококи, тільки один пацієнт мав мікробіологічне зцілення
Загалом	**948**	**56 %**	

Таблиця 2. Хронічна ППІ, яку лікували одноетапною або двоетапною заміною імплантату

Стаття, рік	Кількість	Ступінь успіху	Коментарі
Beswick 2014 [19]	4 197	90 %	Метааналіз порівняння 62 досліджень з одно- або двоетапною заміною. Субаналіз 11 досліджень 1 225 пацієнтів з одноетапною заміною: успішність — 91,4 %
Singer 2012 [21]	63	95 %	Тільки одноетапна заміна в разі ТЕКС
Jenny 2013 [22]	47	87 %	Тільки одноетапна заміна в разі ТЕКС
Haddad 2015 [23]	28	100 %	Тільки одноетапна заміна в разі ТЕКС
Tibrewal 2014 [24]	50	98 %	Тільки одноетапна заміна в разі ТЕКС
Zahar 2016 [20]	70	93 %	Тільки одноетапна заміна в разі ТЕКС
Gooding 2011 [25]	115	88 %	Двоетапна заміна в разі ТЕКС
Загалом	**4 570**	**90 %**	

Автори: *Timothy A. Tan, Igor Shubnyakov*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи є різниця в результатах лікування в разі періпротезних інфекцій суглоба (ППІ), спричинених одним організмом, і полімікробних ППІ?

Рекомендація: Полімікробні періпротезні інфекції суглоба (ППІ) мають менш успішні результати лікування, ніж мономікробні ППІ. Цей висновок справедливий для пацієнтів, яким робили як іригацію та дебридмент, так і двоетапне ендопротезування.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 0 % (одностайно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

ППІ — це звичне явище із показником від 6 до 37 % [1–4]. Хоч за таких інфекцій зазвичай виділяють звичайні організми, зокрема золотавий стафілокок, однак більш вірулентні організми (*Enterococcus*, грамнегативні бацили, метицилінорезистентний золотавий стафілокок (MRSA), анаеробні бактерії) частіше пов'язані з полімікробними, ніж із мономікробними інфекціями [5]. Попри відносну частоту виникнення полімікробних ППІ, є мінімальна кількість літератури про результати їхнього лікування та про те, як вони порівняні з мономікробною ППІ. Література доводить, що полімікробні ППІ мають гірші результати, ніж мономікробні ППІ. Tan зі співавторами продемонстрували, що в пацієнтів із полімікробними ППІ частота ускладнень була вища (50,5 %) ніж із мономікробними (31,5 %), а кількість ампутацій (відношення шансів (ВШ): 3,80, довірчий інтервал 95 % (ДІ): 1,34–10,80), артродез (ВШ: 11,06, 95 % ДІ: 1,27–96,00) і смертність (ВШ: 7,88, 95 % ДІ: 1,60–38,67) більші, ніж у пацієнтів із мономікробною ППІ [6]. Отже, Wimmer зі співавторами продемонстрували, що кількість неінфікованих за два роки становила 67,6 % для полімікробних інфекцій проти 87,5 % для мономікробних у серії із 77 полімікробних ППІ [7]. Крім того, Marculescu

зі співавторами продемонстрували, що дворічна сукупна ймовірність успішного лікування полімікробних ППІ становила 63,8 % (95 % ДІ: 43,8–80,5 %), а мономікробних ППІ — 72,8 % (95 % ДІ: 63–80,9 %). Проте ця різниця незначна.

Аналізуючи дослідження, ми визначили, що незалежно від хірургічного лікування маємо погані результати для полімікробних ППІ. Tan зі співавторами продемонстрували, що виживаність без інфекції для полімікробних ППІ становила 55,4, 49,3 і 49,3 % у разі двоетапних ревізій і 43,2, 43,2 і 38,4 % у разі іригації й дебридменту через 2, 5 і 10 років [6]. Хоч цей результат статистично не значущий, є тенденція до успішнішого лікування (p = 0,164) за умов двоетапної ревізії. У Marculescu зі співавторами дворічна виживаність без ускладнень для полімікробної ППІ становила 77,7 і 52,7 % проти 83,9 і 54 % для мономікробної ППІ за двоетапної ревізії чи іригації й дебридменту відповідно. Цей показник був вищий, але не статистично значущий, на відміну від полімікробних ППІ, які отримували аналогічні хірургічні методи лікування (p = 0,24 і p = 0,64) [5]. Bozhkova зі співавторами також зафіксували, що успішність лікування після першої стадії двоетапної процедури була набагато вища (74,8 %, n = 101) у пацієнтів із мономікробною інфекцією, ніж 27,8 % (n = 15) у групі полімікробних ППІ (p < 0,0001) [8]. Крім того, вони виявили, що грамнегативні ППІ серед полімікробних ППІ пов'язані з ускладненнями, адже частка полімікробних ППІ, спричинених грамнегативними патогенами, становила 61,5 % у пацієнтів із рецидивною інфекцією й лише 26,7 % пацієнтів з успішним результатом лікуванням (p = 0,03). Згідно з даними Tornero зі співавторами, іригація й дебридмент та збереження ендопротеза у випадках із полімікробною ППІ були здебільшого невдалі (59,3 % проти 40,7 %, p = 0,036) [9]. В одному дослідженні не виявили відмінностей між наслідками полімікробної й мономікробної ППІ [10]. Однак це можна пояснити недостатньою кількістю випадків ППІ (тільки 15 випадків) і властивостями патогена (ізольований *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) або разом із коагулазонегативними стафілококами).

Є кілька пояснень, чому зросла частота невдалого лікування в пацієнтів із полімікробними ППІ. Одним із чинників є те, що виділення з рани й наявність дефекту м'яких тканин пов'язані з полімікробними ППІ [5, 6]. Інший полягає в тому, що полімікробні ППІ пов'язані з організмами, які складно лікувати (ентерокок і грамнегативні мікроорганізми [5, 6, 11], супроводжувані гіршими результатами [12, 13]). Крім того, у кількох дослідженнях показано, що в пацієнтів із полімікробними ППІ наявна підвищена супутня патологія й вони старші за пацієнтів із мономікробною ППІ [5, 6], що, імовірно, впливає на їхню здатність знищувати інфекцію.

Автори: *Karan Goswami, Hannah Grof*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи є різниця в типах патогенів, які можуть спричиняти інфекцію на місці післяопераційної рани (ІОХВ) і перипротезну інфекцію суглоба (ППІ) під час ендопротезування кульшового та колінного суглобів?

Рекомендація: Маємо обмежену кількість доказів, що підтверджують різницю у профілі організмів, які спричиняють інфекції на місці післяопераційної рани й перипротезні інфекції під час ендопротезування колінного й кульшового суглобів. Окремі дослідження повідомляють про інтенсивніший характер стрептококової

інфекції та інфекції негативних культур навколо колінного суглоба, тоді як стафілококові, ентерококові, псевдомональні інфекції поширеніші навколо кульшового суглоба. Потрібно далі працювати, щоб встановити різну флору в цих ділянках, адже це може визначити вибір антибіотиків.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 4 % (переважна більшість, високий консенсус).

Обґрунтування

Аналізуючи дослідження, ми вивчили профіль організмів, що спричиняють інфекцію на місці післяопераційної рани й перипротезну інфекцію суглоба після ортопедичних процедур із різними результатами. Стафілококи є найізольованішими агентами в разі ортопедичних протезних інфекцій. Відповідно до сучасної літератури, ці патогени становлять основне джерело у 72 % випадках інфекції [5–8]. Бактеріальна резистентність стала серйозною проблемою, тому в деяких роботах повідомляли, що до 27 % ППІ спричинені метицилінорезистентними організмами [9, 10]. Поширеність резистентності також, схоже, зростає [11].

Опублікований матеріал стверджує, що *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) — це головна причина виникнення ППІ після ТЕС [7, 12, 13]. Чотирнадцятирічне дослідження, у якому оцінювали мікробіологічний профіль ППІ після двоетапної ревізії в 1998–2011 рр., показало збільшення частоти зараження метицилінорезистентними *S. aureus* (MRSA), *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) і *Streptococcus viridans* (*S. viridans*) без змін для грамнегативних, грампозитивних або грибкових інфекцій [14]. Інше дослідження, до якого залучено 121 пацієнта з діагнозом ППІ після ТЕКС, виявило збільшення поширеності коагулазонегативного стафілокока (CoNS) у період між 1994 і 2008 роками, тоді як ППІ, спричиненої *S. aureus*, стало менше [15]. В окремому аналізі Uckay зі співавторами оцінювали стійкість ортопедичної інфекції до CoNS протягом 13-річного періоду й не виявили жодних змін у показниках стійкості до метициліну, пов'язаних із CoNS [16].

Aggarwal зі співавторами визначили два різні профілі організму, порівнявши 772 випадків ППІ в Інституті Ротмана (США) із 898 випадками в HELIOS ENDO-Klinik, (Гамбург, ФРН) [12]. У європейському центрі було менше інфекцій *S. aureus* (13,0 проти 31,0 %), але більше випадків ППІ, спричиненої *CoNS*, ніж у США (39,3 проти 20,2 %). Був також набагато вищий рівень захворюваності на MRSA в американському центрі (48,1 проти 12,8 %; $p < 0,0001$). Однак, мабуть, є суперечливі дані щодо дедалі більшої поширеності резистентності ППІ [11]. Частоту виникнення ППІ, пов'язаної з ТЕКС, порівняно з ТЕКшС оцінювали в 1–3 % і 0,3–2 % відповідно [12–14]. У деяких дослідженнях вивчали профіль організму, що призводить до ППІ після ендопротезування, але лише в поодиноких випадках виявили будь-які істотні відмінності у профілі між ТЕКС і ТЕКшС.

Pulido зі співавторами зазначили, що в пацієнтів, які зазнали ТЕКС (1,1 %; 48 із 4 185), вищий рівень ППІ порівняно з ТЕКшС (0,3 %; 15 із 5 060; $p < 0,0001$) [13]. Чотирнадцятирічне дослідження виявило лінійне збільшення ППІ, спричинених MRSA, *S. viridans* і *C. acnes*, після ендопротезування з 1998 до 2011 року. Проте вони не виявили відмінностей між організмами, що спричиняють ППІ, у ТЕКС і ТЕКшС ($p > 0,05$).) [14]. Ентерокок був виявлений у більшості випадків

ТЕКшС (68 %), але його не вважали значущим після корекції Бонферроні під час порівняння ТЕКС і ТЕКшС [14].

У великому багатоцентровому дослідженні, що оцінює профіль організму, який призводить до ППІ, у двох різних академічних центрах виявили, що в одному із двох центрів колінні суглоби мають більше культуральнонегативних інфекцій, ніж кульшові суглоби. Однак під час порівняння кульшових і колінних суглобів інших істотних відмінностей у профілі організму не зафіксували. Drago зі співавторами оцінювали профіль організму та сприйнятливість до антибіотиків у 429 пацієнтів із діагнозом ППІ з 2013 по 2015 рік, зокрема 229 інфекцій у колінному і 200 в кульшовому суглобах. Автори не виявили відмінностей у профілі патогена між кульшовими та колінними суглобами. Стафілококи, як і раніше, були переважним організмом, що вражає кульшові й колінні суглоби, за ними йшли *Enterobacteriaceae* і *C. acnes*. Проте стійкість до метициліну в *CoNS* вдвічі вища для колінного суглоба, ніж для кульшового. Підвищена резистентність до глікопептидів і фторхінолонів також була більша в колінного суглоба, ніж у кульшового [17]. Майбутні дослідження інфекції на місці післяопераційної рани та ППІ у ділянках кульшового й колінного суглобів мають бути спрямовані на дальше вивчення цих потенційних відмінностей в організмі та профілів резистентності.

Groff зі співавторами нещодавно дослідили 1 214 випадки ППІ (501 випадок кульшових і 713 випадків колінних суглобів) протягом 17-річного періоду й виявили помітні відмінності патогенних мікроорганізмів, що спричиняють ППІ у кульшовому й колінному суглобах. Вища частота зараження стрептококом (відношення шансів (ВШ): 1,82, 95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–2,67) і грамнегативної ППІ (ВШ: 1,53, 95 % ДІ: 1,12–2,09) були ідентифіковані в ТЕКС порівняно з ТЕКшС. Натомість *Pseudomonas* (ВШ: 2,123, 95 % ДІ: 1,04–4,34), ентерокок (ВШ: 1,72, 95 % ДІ: 1,03–2,86), стійкі штами (ВШ: 1,64, 95 % ДІ: 1,19–2,25), *Staphylococcus aureus* (ВШ: 1,40, 95 % ДІ: 1,11–1,77) і грампозитивні (ВШ: 1,37, 95 % ДІ: 1,05–1,78) мікроорганізми були більш поширені в кульшових суглобах. Автори припустили, що вища частота урогенітально-асоційованих патогенів, що призводять до ППІ у кульшових суглобах, може бути пов'язана з безпосередньою близькістю доступу до пахової ділянки.

Хоч у більшості досліджень не виявили явних відмінностей у профілі організму між кульшовими та колінними суглобами, у деяких розвідках наголошено на відмінності у вірулентності, культуральнонегативних показниках, урогенітальних і фекальних бактеріях, а також загальних показників ППІ у разі двобічного ТЕКС [12–14, 17]. Важливо додатково розмежувати відмінності у профілі організму на цих анатомічних ділянках, щоб встановити адекватні протоколи й відповідно вибрати антимікробні препарати, які можуть ураховувати потенційні відмінності патогенної флори та знизити ризик розвитку ІОХВ і ППІ.

Автори: *Paul M. Courtney, Nemandra A. Sandiford, Daniel Kendof*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи є різниця у профілі організму, який спричиняє перипротезні інфекції суглоба (ППІ) у різних країнах?

Рекомендація: Так, є різниця у профілі організму, що спричиняє перипротезні інфекції суглоба (ППІ) у різних країнах і регіонах світу. У США та Австралії, на

відміну від Європи, помітно вища частота інфекцій, спричинених метицилінорезистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 2 % (одноголосно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Загальні стратегії щодо запобігання виникнення ППІ стали актуальніші останніми роками. Однією з рекомендацій Міжнародної консенсусної наради з періпротезної інфекції суглобів 2013 року була хірургічна антибіотикопрофілактика одноразово або 24-годинною дозою цефалоспорину. Проте антибіотики (профілактичні й терапевтичні) варто вибирати так, щоб вони охоплювали найпоширеніші патогенні мікроорганізми, які можуть різнитися на регіональному, національному й міжнародному рівнях (залежать від інших чинників), а не просто вводити їх емпірично.

На сьогодні кілька авторів описали захворюваність на ізольовані серії бактерій, що спричиняють ППІ, за допомогою одно- або багатоцентрових досліджень. Проте порівняння профілів організмів, що спричиняють ППІ, між країнами або регіонами світу оцінене в нечисленних дослідженнях.

Робота, у якій порівнюють профілі організмів між довідковими центрами в США (Інститут Ротмана) та Європі (HELIOS ENDO-Klinik), показала, що відсоток збудників MRSA набагато вищий у США, ніж у Європі [1]. Крім того, у цій групі пацієнтів із США виявлено вищу захворюваність на вірулентні організми. Stefansdottir зі співавторами й Phillips зі співавторами у своїй статті також зафіксували вищу захворюваність на коагулазонегативні збудники стафілокока (*CoNS*) і стрептокок, ніж на золотавий стафілокок (*S. aureus*), у різних європейських реєстрах (Велика Британія і Швеція) [2, 3].

Peel зі співавторами [4] показали, що патогенні збудники в ППІ набагато різняться в Австралії порівняно з іншими дослідженнями й географічними регіонами (США, Швеція й Велика Британія). Зокрема, показники полімікробних інфекцій мають більші відмінності (36 % проти 14 %), як і ізоляція MRSA (понад 40 % усіх випадків), ніж у попередніх європейських та американських звітах.

Pakroo зі співавторами [5] повідомили про схожі географічні варіації організмів, що спричиняють інфекції хребта в пацієнтів, госпіталізованих до довідкового центру у Великій Британії. Епідеміологія та сприйнятливість до антибіотиків бактерій, які призводять до інфекції шкіри та м'яких тканин, справді демонструють географічні відмінності (наприклад, між США, Німеччиною, Італією та Іспанією), які розрізняються щодо MRSA, метициліночутливих *Staphylococcus aureus* (MSSA) і CoNS-патогенів [6]. Хоч ці дані, які стосуються переважно загальних шкірних інфекцій, не можуть бути легко перенесені на ППІ, загальновизнано, що такі локальні інфекції (під час операції або після) згодом можуть призвести до ППІ.

Крім того, показано, що інфекції м'яких тканин, спричинені MRSA та отримані позалікарняно, мають набагато вищу частоту у США, ніж у Європі [7]. Тоді як великий відсоток інфекцій м'яких тканин у США спричинено позалікарняним MRSA, показник поширеності шкірної інфекції, спричиненої MRSA й набутої позалікарняно, у Європі становить лише від 1 до 3 % від кількості ранових інфекцій [8].

Поряд із цією географічною мінливістю Anthony зі співавторами [9] виявили сезонну варіабельність інфекції на місці післяопераційної рани ТЕКС і ТЕКшС. Збільшення інфекції на місці післяопераційної рани приблизно на 30 % і 19 % у пацієнтів після ТЕКС або ТЕКшС відповідно в літні місяці вказує на можливі температурні географічні умови, які впливають на частоту й етіологію ППІ. Ці дані були отримані з Національної бази даних США.

Показники кількох багатоцентрових ретроспективних досліджень показали, що організми, які спричиняють ППІ, варіюються залежно від країни або регіону світу. Дедалі більшу кількість ППІ спричиняють більш вірулентні та стійкі організми, як-от MRSA у США та Австралії. Оскільки в літературі немає великих проспективних досліджень, ми даємо помірну рекомендацію.

Розділ 4. Грибкова перипротезна інфекція

4.1 Діагностика та лікування

Автори: *Feng-Chih Kuo, Majd Tarabichi*

ЗАПИТАННЯ 1: Який оптимальний спосіб діагностики грибкової перипротезної інфекції?

Рекомендація: Грибкові перипротезні інфекції суглоба діагностують, інкубуючи суглобову аспірацію або зразки тканини, збирані під час операції, на спеціалізованих середовищах для росту культур. Крім того, ізоляція грибкових видів може тривати до чотирьох тижнів. Зважаючи на недоліки, пов'язані з використанням культури як допоміжного засобу, можна використати альтернативні методи, здатні виявляти грибки, тобто молекулярні методики.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 95 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 1 % (переважна більшість, найвищий консенсус).

Обґрунтування

ППІ може бути спричинена збільшенням кількості інфекційних організмів. Тоді як переважну їхню кількість становлять грампозитивні коки, дослідники показали, що нетипові організми, зокрема грибки, також пов'язані з ППІ і є ще більшою діагностичною проблемою [1, 2]. У найбільшій з опублікованих серій 31 грибкова ППІ мала млявий початок набряку суглобів і болю часто без інших системних симптомів або ознак інфекції [3]. В іншій серії приблизно 50 % пацієнтів, у яких були грибкові ППІ, мали рентгенологічні ознаки нестабільності [4], які могли помилково діагностувати як асептичну нестабільність, особливо в пацієнтів із нормальними сироватковими маркерами запалення [5]. Сироватковий С-реактивний білок (СРБ) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), підрахунок клітинного складу рідини і сцинтіграфія кісток мають обмежене значення для діагностики грибкових ППІ [6–8]. Хоч усі згадані тести допомагають встановити наявність інфекції, вони не надають інформації щодо ідентифікації збудника.

Періопераційні культури, зокрема аспірована синовіальна рідина, а також інтраопераційні зразки тканин й мазки вважали діагностичними стандартами для грибкових ППІ [3, 4, 10, 11]. На жаль, культура показала, що чутливість сягає 50 %. Зважаючи на те, що ці дослідження оцінювали загальну точність культивування під час діагностики ППІ, а не грибкові інфекції, культура може навіть гірше працювати, якщо встановлені грибкові ППІ [12–16]. Відомо, що гриби складно виділити в культурі з кількох причин. По-перше, щоб культивувати гриби, потрібно використати спеціалізовані середовища з різними модифікаціями, потрібними

для виділення їхніх видів [17]. Універсальним середовищем для більшості грибів є агар із додаванням декстрози, глюкозне середовище Сабуро або простий агар BHI [18]. Середовища із кров'ю (агар BHI з 10 % овечої крові) поліпшують чутливість або відновлення диморфних грибів. Для вибагливих організмів потрібні спеціальні середовища, зокрема агар із насіння птиці для *Cryptococcus neoformans*, хромогенний агар для *Candida*, середній дерматофітний тест на дерматофіти й додавання довголанцюжкових жирних кислот для *Malassezia furfur* [19]. По-друге, традиційна тривалість вирощування грибів, що повільно зростають, потребує від чотирьох тижнів. Дослідження 3 036 грибкових культур показало, що інкубаційного періоду в два тижні достатньо, щоб знайти дріжджі або цвіль, тоді як для дерматофітів потрібен чотиритижневий інкубаційний період [18]. З огляду на можливість виявити грибковий організм протягом місяця після видалення ендопротеза, потрібні оперативніші методи ідентифікування патогенних мікроорганізмів. Переважна більшість методик зосереджена на секвенуванні 16S-сегмента, збереженні ділянки бактеріальної ДНК, яка дає змогу ідентифікувати бактерії на рівні видів [15, 20, 21]. Отже, багато з цих методик не можуть ідентифікувати грибкові організми; проте секвенування сегмента внутрішнього транскрибувального сегмента грибкової послідовності, аналогічного до сегмента 16S [22, 23], продемонструвало чутливість приблизно 90 % із тижневим часом обертання — це набагато поліпшило діагностування проти культури [24].

Отже, культура залишається основним методом ідентифікації грибкових організмів під час діагностики ППІ. Проте з огляду на труднощі, пов'язані з виділенням грибкових організмів, потрібні альтернативні методики, які можуть виявляти грибковий організм (секвенування наступного покоління (СНП)) і можуть бути використані як додаткові в діагностуванні грибкового ППІ.

Автори: *Feng-Chih Kuo, Giovanni Riccio, Ilaira Repetto*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи мають пацієнти з перипротезними інфекціями суглоба (ППІ), спричиненими грибками, мати двотижневу перерву в антимікробній терапії до реімплантації?

Рекомендація: Немає беззаперечних доказів, що підтверджують потребу двотижневої перерви в антимікробній терапії до реімплантації, якщо є грибкова інфекція.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 5 % (переважна більшість, високий консенсус).

Обґрунтування

Аналізуючи результати огляду літератури щодо грибкових ППІ із використанням етапної ревізії, знайшли 8 ретроспективних когортних досліджень (рівень доказовості IV) і 13 випадків (рівень доказовості V) (табл. 1). Ми виявили лише 21 документ (104 пацієнти) щодо грибкової ППІ, яких лікували двоетапною ревізією. У 68 випадках (із 14 різних джерел) перед повторною імплантацією призначали перерву від ліків, яка тривала не менше ніж два тижні. У двох випадках її не було. Для решти 34 пацієнтів немає даних щодо цього аспекту. *Candida*

spp. (особливо *albicans* або *parapsilosis*) — основний збудник. Більшість пацієнтів проходили системне протигрибкове лікування не менше ніж шість тижнів після першої операції, що узгоджено з висновками конференції 2013 року. Після ревізії протигрибкові препарати й далі вживали від двох тижнів до шести місяців у 6 дослідженнях (69 пацієнтів). Найчастіше використовували флуконазол. З огляду на рецензовані роботи, більшість авторів вважають за краще зробити перерву впродовж двох або більше тижнів перед другим хірургічним етапом. Цей підхід узгоджений із висновком попередньої консенсусної конференції 2013 року. Жодне дослідження не порівнює результати двох різних стратегій.

Наостанок зауважимо, що протигрибкову терапію можна припинити перед повторною імплантацією, але немає якісних доказів, що підтверджують цю думку.

Таблиця 1. Ретроспективні дослідження щодо тривалості системних протигрибкових препаратів для лікування грибкової ППІ у разі двоетапної заміни імплантату.

Автор	Рік	Кількість	Збудник	Тривалість антигрибкової терапії	Проміжок часу між заміною	Перерва в лікуванні	Результат
Hennessy [1]	1996	1	*C. parapsilosis*	13 тижнів	невідомо	Невідомо	вилікувані
Ramamohan [2]	2000	1	*C. glabrata*	6 тижнів	6 тижнів	0	вилікувані
Yang [3]	2001	1	*C. parapsilosis*	10 тижнів	3 місяці	2 тижні	вилікувані
Baumann [4]	2001	1	*A. fumigatus*	6 тижнів	8 тижнів	2 тижні	вилікувані
Phelan [5]	2002	10	*Candida spp.*	25 тижнів (2-49)	6,7 місяця (8 діб–17,7 місяця)	1,4 місяця	8 вилікувані
Cutrona [6]	2002	1	*R. minuta*	невідомо	12 місяців	невідомо	вилікувані
Wyman [7]	2002	1	*C. tropicalis*	невідомо	невідомо	невідомо	вилікувані
Azzam [8]	2009	31 (19 з 2 етапом)	*C. albicans* (20) *C. parapsilosis* (4) Обидві (3) *C. glabrata* (1) *Aspergillus* (1) Інші (2)	6 тижнів після видалення й 6 місяців після реімплантації	7 місяців (2–14)	≥ 2 тижні	9 вилікувані/10 не вилікувані
Dutronc [9]	2010	7 (3 з 2 етапом)	*C. albicans* (4) *C. parapsilosis* (2) *C. guilliermondii* (1)	невідомо	невідомо	невідомо	1 вилікувані/2 не вилікувані

Wu і Hsu [10]	2011	1	*C. albicans*	17 тижнів після видалення й 6 місяців після реімплантації	6 місяців	7 тижнів	вилікувані
Yilmaz	2011	1	*A. fumigatus*	6 тижнів	4 місяці	10 тижнів	вилікувані
Graw [11]	2010	2	*C. albicans*	12 тижнів	невідомо	8 тижні–1 рік	не вилікувані
Hwang [12]	2012	28	*C. parapsilosis/ C. albicans*	≥ 6 тижнів після видалення Max 6 місяців після реімплантації	9,5 тижня (6–24)	невідомо	22 вилікувані/4 не вилікувані
Anagnastakos [13]	2012	5	*C. albicans* *C. lypolitica* *C. albicans* + *C. glabrata* *C. glabrata*	6 тижнів	12,8 тижня (12–14)	6,8 тижня (6–8)	вилікувані
Kuiper [14]	2013	8 (4 з 2 етапами)	*C. albicans* *C. albicans* + *C. glabrata* *C. parapsilosis*	8,75 тижня (1 тиждень–5 місяців)	6,5 місяця (4–14)	> 8 тижнів (8–50)	2 вилікувані/ 2 не вилікувані
Deelstra [15]	2013	1	*C. albicans*	невідомо	невідомо	ні	вилікувані
Ueng [16]	2013	8	*Candida spp.*	14 місяців після видалення (3–18 місяців) та 2,5 місяця після реімплантації	невідомо	≥ 2 тижні	8 вилікувані/1 не вилікувані

Автори: *Li Cao, Feng Chih Kuo*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи можна застосовувати дебридмент, антибіотики, збереження імплантату в лікуванні гострих грибкових перипротезних інфекцій суглоба (ППІ)?

Рекомендація: Дебридмент, антибіотики та збереження імплантату (ДАЗІ) мають відносно високу частоту негативних результатів у разі грибкових перипротезних інфекцій суглоба (ППІ), особливо в пацієнтів з імунодефіцитом. ДАЗІ має бути застосоване для пацієнтів зі справді гострими ППІ після первинного ендопротезування та у здорових пацієнтів (тип А). Якщо ДАЗІ виконують у разі грибкових ППІ, варто враховувати антигрибкову терапію.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 4 % (переважна більшість, високий консенсус).

Обґрунтування

ППІ, спричинені грибковими патогенами, трапляються зрідка і становлять менш ніж 1 % [1]. Хірургічне лікування грибкових ППІ передбачає ДАЗІ, одноетапну та двоетапну ревізію. Складність лікування грибкових ППІ залежить від частоти грибкових ППІ, що обмежує наше розуміння їхньої інфекційної сутності, і часто ослабленого імунного статусу пацієнтів, у яких такі інфекції розвиваються насамперед. Хоч були досягнуті деякі узгодження з рекомендаціями, запропонованими Міжнародною погоджувальною конференцією з ППІ та Американським товариством з інфекційних хвороб (IDSA) [2, 3], багато питань, пов'язаних із грибковими ППІ, залишаються нерозв'язаними. Найоптимальніший хірургічний варіант для пацієнтів із грибковими ППІ, доза й тип протигрибкового препарату, який мають додати у спейсер із поліметилметакрилату, оптимальна тривалість системного протигрибкового лікування й багато інших питань досі залишаються без відповіді.

Крім того, попри подане пояснення, точна причина менш задовільних результатів лікування грибкових ППІ залишається невідомою. Проте пацієнти з грибковими інфекціями часто мають імунодефіцитні стани, зокрема цукровий діабет, ревматоїдний артрит, онкологічні захворювання, які справляють помітний негативний вплив на результат лікування [3]. Крім того, складність грибкової біоплівки полягає в тому, що вона має високу гетерогенну структуру у відповідь на умови довкілля (відмінність у pH, доступність кисню, окисно-відновний потенціал), що також може сприяти незадовільним результатам лікування [4]. Загалом ДАЗІ має відносно високий відсоток ускладнень у пацієнтів із ППІ, спричиненими резистентними організмами. ДАЗІ як хірургічний варіант для пацієнтів із грибковими ППІ має сумнівні результати [5], а дослідження, опубліковане в «New England Journal of Medicine», вважає грибкові ППІ протипоказанням для ДАЗІ [6]. Пошук у «Medline», «PubMed», «Embase», «Web of Science» і «Medscape» не виявив інформації щодо ДАЗІ за умов гострих грибкових ППІ. В огляді англійської літератури з 1979 до 2018 року ми виявили 22 грибкових ППІ, коли застосовували ДАЗІ [7–19]. Загальний високий відсоток ускладнень (82 %, 18 із 22) зареєстровано для цих пацієнтів. Крім того, у дослідженні Azzam зі співавторами зафіксували 100 % частоту ускладнень для семи пацієнтів у їхній групі, що зазнали ДАЗІ [16]. Серед них п'ять потребували видалення ендопротеза, а двоє — постійного лікування пероральним флуконазолом [16]. Крім того, Badrul зі співавторами повідомили про випадки грибкової ППІ, яку лікували за допомогою дебридменту й перорального введення флуконазолу протягом року. Потрібно зазначити, що інфекцію в жодному з випадків повністю не вилікували, однак спостерігали дальший розвиток вторинної інфекції — метицилінорезистентного золотавого стафілокока (MRSA) [14]. Fabry зі співавторами проінформували про негативні наслідки в пацієнта, який зазнав двох дебридментів, і восьмимісячну пероральну протигрибкову терапію [15]. Однак кілька повідомлень про випадки захворювання продемонстрували успішні результати за мінімального спостереження протягом двох років, і всі

вони потребували протигрибкового лікування від шести місяців до одного року лише після іригації й дебридменту [9, 11, 12, 18, 19].

З огляду на той факт, що література не визначальна щодо цього запитання та ґрунтується на доступних звітах, ми рекомендуємо обмежувати ДАЗІ для грибкових ППІ тими випадками, у яких є ранні симптоми, задовільне м'якотканинне перекриття, стабільно фіксовані імплантати та здоровий пацієнт (Тип А). Якщо ДАЗІ проводять для пацієнтів із грибковими ППІ, варто також розглянути можливість тривалої терапії (шість місяців або довше) протигрибковими препаратами.

Автори: *Katherine Belden, Jiying Chen, Feng-Chih Kuo, Rui Li, Jun Fu, Xiangpeng Kong,Haitao Guan, Tao Deng, Chengqi Jia*

ЗАПИТАННЯ 4: Які протигрибкові препарати, спосіб введення та тривалість лікування варто застосовувати в лікуванні грибкових перипротезних інфекцій суглоба (ППІ)?

Рекомендація: Флюконазол як перорально, так і внутрішньовенно наразі є одним із найкращих засобів лікування перипротезної інфекції суглоба (ППІ) через його дію на багато різновидів грибків, включно з *Candida*, яка спричиняє більшість грибкових інфекцій. Ліпідні композиції амфотерицину В або ехінокандіни, які вводять внутрішньовенно, є вторинним варіантом, бо їх можуть не так добре сприймати пацієнти. Дані про культуру, включно із протигрибковою сприйнятливістю, мають використовувати, щоб вибрати спосіб терапії. Двоетапна ревізія наразі є стандартом лікування. Протигрибкове лікування варто проводити під час проміжного інтервалу з мінімальною тривалістю лікування в 6 тижнів. Після ревізії лікування флюконазолом у дозі 400 мг на добу потрібно продовжувати протягом 3–6 місяців у разі позитивного сприйняття.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 5 % (переважна більшість, високий консенсус).

Обґрунтування

Грибкові ППІ трапляються зрідка, на їхню частку припадає приблизно 1 % ППІ [1, 2]. Різновиди *Candida*, зокрема *Candida albicans*, на сьогодні є найпоширенішим патогеном [1, 3]. Супутня бактеріальна інфекція може траплятися у 20 % випадків [4]. Чинники ризику розвитку грибкових інфекцій ППІ передбачають імуносупресію, системні захворювання та тривалу антимікробну терапію [5]. Кандидозні інфекції пов'язані з утворенням біоплівки, що відіграє ключову роль у розвитку ППІ [5, 6]. З огляду на рідкісність грибкових ППІ, немає жодних стандартних рекомендацій щодо лікування. Поточна література містить ретроспективні серії випадків та їхні звіти. Немає рандомізованих клінічних досліджень, проспективних когортних експериментів або досліджень типу «випадок-контроль», щоб прийняти терапевтичні рішення.

ППІ, спричинену *Candida*, успішно лікували лише протигрибковою терапією в кількох випадках [7, 8]. Двоетапну ревізію, проте, вважають сучасним стандартом медичної допомоги під час хірургічного лікування грибкової ППІ, тому що високий рівень ускладнень зареєстрований за умов первинного дебридменту. Показано,

що ДАЗІ, а також одноетапна ревізія становлять приблизно 50 % ускладнень [1, 2, 9, 10]. Двоетапна ревізія з періодичною антибактеріальною терапією узгоджена з рекомендаціями Американського товариства з інфекційних хвороб (IDSA) для бактеріальних ППІ [11]. Роль кісткового цементу з протигрибковим препаратом неоднозначна. Флуконазол наразі не доступний як стерильний порошок. Амфотерицин В і вориконазол можуть бути додані до цементу. Показники свідчать, що вориконазол вивільняється ефективніше, ніж амфотерицин В, досягаючи й підтримуючи високі внутрішньосуглобові концентрації [12–17].

Системну протигрибкову терапію проводять упродовж певного проміжку часу. Варіанти лікування включають флуконазол (400 мг (6 мг/кг) перорально/внутрішньовенно щодня), ехінокандин (каспофунгін від 50 до 70 мг внутрішньовенно щодня, мікафунгін 100 мг внутрішньовенно щодня або анідулафунгін 100 мг внутрішньовенно щодня) або ліпідний препарат амфотерицин В (3–5 мг/кг внутрішньовенно щодня) [18]. Мінімальна тривалість протигрибкової терапії після видалення ендопротеза має становити від 6 до 12 тижнів. Ревізійну операцію здебільшого відтерміновують на 3–6 місяців [18, 19]. Протигрибкову терапію припиняють, а аспірація суглоба має бути культуральнонегативною до ревізії. Після ревізії флуконазол (від 200 мг до 400 мг перорально щодня) варто вживати впродовж як мінімум 6 тижнів чи 6 місяців [2, 5, 18, 20].

Очікують, що частота грибкової ППІ зростатиме з огляду на збільшення кількості операцій з ендопротезування на суглобах, які проводять щороку [21]. Тоді як конкретні рекомендації щодо лікування грибкової ППІ ще не узгоджені, важливо розуміти, що лікування має ґрунтуватися на підтвердженні мікробіологічного діагнозу, включно з тестуванням на чутливість до протигрибкових препаратів, хірургічними варіантами двоетапної ревізії, схваленої на сьогодні, використанням цементу з протигрибковим препаратом і тривалою системною протигрибковою терапією.

Розділ 5. Лікування

5.1. Алгоритм

Автори: *Marc Nijhof, Rudolf Poolman, Feng-Chih Kuo, N. J. In den Kleef, Ewout S. Veltman, Dirk Jan F. Moojen*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи варто ранню післяопераційну інфекцію й гостру гематогенну інфекції лікувати по-різному?

Рекомендація: Немає жодних доказів, що ранню післяопераційну та гостру гематогенну інфекції варто лікувати по-різному, якщо симптоматика настає до 4 тижнів (у найкращому разі — до 7 днів), імплантати добре фіксовані, немає нориці та ізольовано збудник, чутливий до антимікробного агента.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Ранню післяопераційну інфекцію зазвичай визначають як інфекцію, що виникає впродовж трьох тижнів після ендопротезування, хоч деякі авторитетні джерела стверджують, що будь-яку інфекцію протягом трьох місяців (90 днів) після ендопротезування мають вважати гострою [1]. Гематогенні інфекції, пов'язані з віддаленим джерелом, часто класифікують як пізні, що можуть виникати через один-два роки після ендопротезування [2]. Гостру гематогенну інфекцію діагностують як інфекцію за симптомами, яким не більш ніж три тижні [3]. Відповідно до рекомендацій із клінічної практики Американського товариства інфекційних захворювань, пацієнти зі стабільними ендопротезами, без нориці, у яких інфекція виникла протягом 30 днів після ендопротезування або < 3 тижнів після виникнення інфекційних симптомів чи в разі чутливості організму до пероральних антимікробних препаратів, претендентують на ДАЗІ [4]. Міжнародна погоджувальна конференція з ППІ 2013 року також запропонувала ДАЗІ для пацієнтів із інфекцією, що виникає протягом 3 місяців після ендопротезування, із симптомами менш ніж три тижні в разі ранніх післяопераційних або пізніх гематогенних інфекцій [3]. Якщо цих критеріїв дотримано, ДАЗІ становить розумний варіант під час ранньої післяопераційної або гострої гематогенної інфекції. Проте через відносно високу частоту ускладнень ДАЗІ в опублікованих дослідженнях і через те, що зріла біоплівка на поверхні імплантату формується протягом кількох днів, деякі автори рекомендують обмежувати ДАЗІ для пацієнтів із симптомами інфекції до менш ніж п'яти днів [5]. Один проспективний аналіз показав, що 52 % гострих гематогенних інфекцій відновилися за два роки після ДАЗІ [6].

Частота невдалих спроб лікування становила 57,8 % у разі стафілококової інфекції, 14,3 % — у разі стрептококової інфекції, а в разі грамнегативної ППІ ускладнень не було [6]. Інше порівняльне дослідження довело, що показники успішності після ДАЗІ в разі ППІ кульшового та колінного суглобів можуть бути помітно збільшені, якщо лікування почали протягом двох днів після виникнення симптомів [7]. У цій роботі ДАЗІ продемонстрували загальний показник успіху 82,1 % для ранніх інфекцій і 57,1 % для гострих гематогенних. У пацієнтів із гострими гематогенними інфекціями ймовірність ускладнення була у 8 разів вища. З огляду на вищий відсоток ускладнень у разі гострої гематогенної інфекції, автори припустили, що параметри її лікування потребують додаткових досліджень із більшою кількістю пацієнтів [7]. Недавні дослідження, які оцінюють результати ДАЗІ, не виявили статистично значущих відмінностей у результатах лікування між ранньою післяопераційною інфекцією (15 %) і гострою гематогенною інфекцією (21 %) [8]. Модульні компоненти замінили лише в 70 % пацієнтів, залучених в останнє дослідження.

Систематичні огляди вказують, що втручання під час ранніх післяопераційних і гострих гематогенних інфекцій мають бути своєчасні й агресивні (із заміною модульних частин), адже кожен додатковий день очікування знижує шанси на успішний результат [9–12]. В одному з метааналізів повідомляли про важливі детермінанти успішного результату після ДАЗІ [12]. Час від виникнення симптомів або первинного ендопротезування (< 7 днів) і заміна модульних компонентів були найважливішими чинниками, які впливають на результат. Автори виявили, що досліджуваний успіх ДАЗІ збільшився з 2004 року [12]. Точна причина такого поліпшення результатів не відома, але може бути пов'язана з публікаціями 2004 року Zimmerli зі співавторами, які встановили алгоритм для ДАЗІ [10], що, найімовірніше, спонукав ортопедичну спільноту змінити показання до ДАЗІ, оптимізувати пацієнтів до ДАЗІ, переглянути чинники ризику ускладнення і, можливо, оптимізувати режим антимікробної терапії.

Вірулентні організми, що призводять до ППІ, також є провісниками ускладнення лікування після ДАЗІ згідно із проведеними дослідженнями. Повідомляли, що *Staphylococcus aureus* і метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) призводять до вищої частоти ускладнень після ДАЗІ, ніж грамнегативні патогени [9, 13]. Крім того, інфекції, спричинені метицилінорезистентним *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) і ванкоміцинорезистентним ентерококом (ВРЕ), були пов'язані з гіршим результатом після ДАЗІ [9, 10]. Натомість під час розгляду ранніх післяопераційних і гострих гематогенних інфекцій, спричинених *S. aureus*, цю різницю не можливо довести [14].

Також гостра гематогенна інфекція може бути ознакою поганого загального стану здоров'я, адже майже половина пацієнтів в одній роботі мала критичну медичну супутню патологію, яка, можливо, призвела до розвитку інфекції в першому випадку [15]. Відносно високий рівень смертності — приблизно 20 % за 2 роки — був зареєстрований для пацієнтів із гострими гематогенними інфекціями, що можна зарахувати до вищих показників системного сепсису в цій групі пацієнтів [14, 15].

Наостанок зауважимо, що ДАЗІ є розумним першим терапевтичним підходом для пацієнтів із ранніми післяопераційними й гострими гематогенними інфекціями. Проте в деяких дослідженнях повідомляють про високу частоту ускладнень

цього хірургічного лікування й відносно високі показники ранньої смертності після ДАЗІ для гострих гематогенних інфекцій порівняно з гострими післяопераційними інфекціями. Ці відмінності можуть бути пов'язані з патогенезом та етіологією таких інфекцій і впливом притаманних для пацієнта чинників на результат. Тому вкрай потрібні дослідження, спрямовані поліпшити результати лікування після гострих гематогенних інфекцій.

Автори: *Antony Rapisarda, Tae-Kyun Kim, Salvador Rivero-Boschert*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи має хірургічне лікування різнитися в пацієнтів із системним сепсисом в разі початку ППІ?

Рекомендація: Так. Пацієнтам із системним сепсисом у разі початку ППІ потрібно хірургічно знизити біологічне навантаження, зберігши імплантат або видаливши його компоненти (якщо це показано й безпечно) разом з одночасною протимікробною терапією. Реімплантацію варто відтермінувати, доки проблему сепсису не буде розв'язано.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 79 %, не погодилися — 19 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Інфекція після ТЕС — це відоме й руйнівне ускладненням, якого всі хірурги прагнуть уникнути. Ендопротези, попри ліпші результати, можуть бути інфіковані з місцевих і системних джерел [1–9]. Хоч ППІ зазвичай виявляє себе без системних ознак гіпертермії, ознобу та інших симптомів, випадкові ППІ можуть призводити до системного сепсису, коли аналіз крові позитивний на інфекцію. У контексті системного сепсису гематогенне поширення є визначальним механізмом розвитку ППІ у раніше здорових пацієнтів. Мабуть, ортопедичні інфекції спровоковані тією самою групою бактеріальних патогенів. У цій групі більшість становлять коки, зокрема *Staphylococcus aureus* і *Staphylococcus epidermidis*. Є постійна загроза метицилінорезистентного золотавого стафілокока (MRSA) як тяжкої інфекції, що спричиняє ППІ. Крім того, дедалі більша кількість ванкоміцинорезистентних ентерококів та інших важковиліковних грамнегативних бацил також провокує занепокоєння. Грамнегативні бацили пов'язані з тяжчими виявами сепсису через продукування й виділення ліпополісахаридів (ендотоксину).

У кількох дослідженнях підкреслили концепцію, що поверхня ендопротеза діє як унікальний мікробний субстрат [10]. Gallo зі співавторами повідомили про тропність *S. epidermidis* щодо поліетиленових поверхонь на відміну від переваги *S. aureus* щодо металу. У кожній із робіт, які розглянули Gallo зі співавторами, наявність біоплівки на парах тертя або корозійних поверхнях імплантатів була ключовим чинником стійкості бактерій до імунітету пацієнта та протимікробної дії. Документ, на який посилаються Gallo зі співавторами в огляді Gristina [11], характеризує колонізацію протеза як «гонитву за поверхнею» [10]. Ця концепція має підкреслити те, що потрібно колонізувати патогени, на які не впливають місцеві чинники й організм загалом. Такі концепції мають першорядне значення для вивчення опублікованого матеріалу, розглянутого тут у контексті

початкового питання, «щоб оцінити, чи має хірургічне лікування різнитися в пацієнтів із системним сепсисом під час встановлення перипротезної інфекції». Як продемонстровано саме в цьому огляді та багатьох інших, ППІ може виникати внаслідок локальної або гематогенної колонізації. Потрібно розуміти, що інфекція має тяжчий перебіг у разі гематогенного поширення [12–14] так само, як і під час лікування інфекції для дальшої ревізії. Остеомієліт до ендопротезування вказує на підвищений ризик, як довели Jerry зі співавторами [4]. Майже вп'ятеро збільшена частота рецидивів, які спостерігають у пацієнтів із попередньою інфекцією кісток, для хірургів є значним попередженням про потребу адекватного лікування такої великої кількості забрудненої поверхні, як це можливо, щоб забезпечити контроль інфекції та дальшу імплантацію.

На підставі статей, включених в цей огляд, немає жодних доказів того, що ендопротезування рекомендують під час сепсису. Проте часто потрібно виконувати процедури ендопротезування суглобів, щоб полегшити великий біль, пов'язаний з інфекційним руйнуванням поверхні суглоба. Кожне із залучених досліджень рекомендує поетапний підхід до хірургічного лікування ППІ з найпоширенішою методикою — двоетапною ревізією. Є дуже обмежена кількість доказів на користь збереження імплантатів, якщо лікувальний результат — це основна мета лікування. Крім того, бракує даних, щоб запропонувати початок антибактеріальної терапії для протидії системному сепсису до ревізійної операції на першому етапі. Проте ідентифікація й ліквідація клінічно очевидних вторинних запалень, зокрема інфекцій постійного катетера та шкіри, м'яких тканин, респіраторних і сечостатевих інфекцій, можуть мати життєво важливе значення для контролю ППІ і запобігання дальшому рецидиву. Тому, як і ППІ без системного сепсису, комбінація ефективного дебридменту й одночасної внутрішньовенної антимікробної терапії є сучасним стандартом медичної допомоги. Здається, що основним обмеженням ефективного виконання цієї ретельної й перевіреної стратегії лікування є діагностування повного вилікування інфекції, покликане відновити асептичний статус пацієнта.

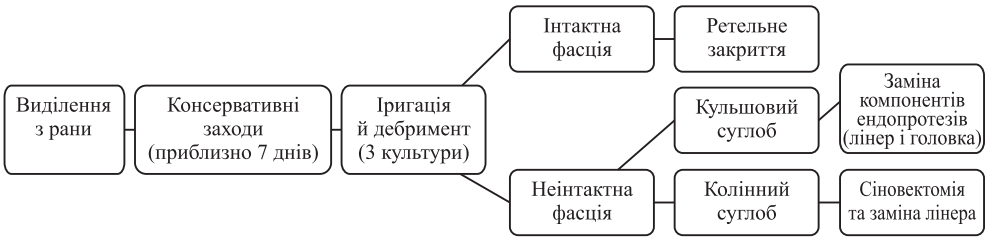
Варто зауважити, що на момент завершення цього огляду не було робіт, які безпосередньо оцінювали, чи має хірургічне лікування різнитися в пацієнтів із системним сепсисом під час встановлення ППІ. Є низка тісно пов'язаних документів, цитованих вище, але це межа сучасних знань. Проте ми вважаємо, що пацієнти із системним сепсисом із конституційними симптомами мають серйозний ризик, тому їх потрібно терміново лікувати. Найкращий варіант лікування — зменшити біонавантаження, що передбачає широке очищення м'яких тканин і видалення інфікованих протезів.

Автори: *Ali Oliashirazi, James J. Purtill, Brianna Fram*

ЗАПИТАННЯ 3: Що варто робити для пацієнтів зі стійким виділенням із рани після тотального ендопротезування суглоба? Які ознаки для хірургічного втручання?

Рекомендація: Виділення з ран після імплантації кульшового або колінного суглоба лікують двома основними методами: консервативним і хірургічним. Консервативні заходи передбачають модифікацію профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТУ), харчування, перев'язування (наприклад терапія рани

негативним тиском) та обмеження руху. Якщо виділення тривають понад 7 днів після застосування консервативних заходів, можуть бути призначені оперативні втручання, включно з іригацією й дебридментом, синовектомією та одноетапною ревізією. У певних ситуаціях можна використати поверхневе промивання рани.



Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Виділення після ТЕКшС і ТЕКС збільшує ризик розвитку поверхневої або глибокої інфекції. Дослідження показали, що ризик глибокої інфекції збільшується на 29 % після ТЕКС і на 42 % після ТЕКшС із кожним додатковим днем [1].

Визначення

Постійним виділенням із рани (ПВР) вважають ділянку післяопераційної рани, з якої відбувається виділення розміром понад 2×2 см, що зберігається протягом 72 годин [2]. Виділення можуть бути спровоковані гематомою, серомою, некрозом підшкірножирової клітковини або дефектами тканин у разі зшивання рани [3].

Консервативні заходи

Припинення дії антикоагулянтів: показано, що антикоагулянти, застосовувані для профілактики тромбоемболії, впливають на виділення з рани після ТЕКшС і ТЕКС. Низькомолекулярний гепарин (НМГ) призводить до вищих показників тривалого виділення з рани після ТЕКшС і ТЕКС, ніж аспірин і варфарин [1]. Фондапарин мав менше ранових ускладнень, але не було відмінності в інфікуванні після ТЕКС порівняно з аспірином, НМГ або варфарином [4]. Дослідники виявили, що дабігатран має більший вплив на виділення з рани і збільшену тривалість після ТЕКшС і ТЕКС [5]. Тому одним із перших кроків у пацієнтів із постійними виділеннями з рани є припинення вживання антикоагулянтних препаратів, якщо це можливо.

Лікування ран негативним тиском: показано, що негативний тиск, застосовуваний після ТЕКС або ТЕКшС, знижує частоту поверхневого інфікування рани [6]. Відповідно в пацієнтів, які зазнали ТЕКС або ТЕКшС, негативний тиск зменшує післяопераційний ексудат рани, кількість змін пов'язки, тривалість перебування й післяопераційні ускладнення [7]. Доведено, що за допомогою ультразвуку для вимірювання об'єму негативного тиску можна зменшити розмір післяопераційних сером порівняно зі стандартною пов'язкою [8]. Низький тиск, який використовують через 3–4 доби після ТЕКшС у разі постійних виділень, привів до задовільного результату в 76 %, тоді як 24 % потребували дальших операцій [9]. Як частину місцевого догляду за ранами протягом перших 7 днів у разі

постійних виділень із рани ми рекомендуємо використовувати систему негативного тиску.

Харчування: недоїдання має кілька ознак. Однією з них є сироватковий трансферин < 200 мг/дл, сироватковий альбумін < 3,5 г/дл або загальна кількість лімфоцитів < 1 500/мм^3. Погане харчування пов'язують зі значним (до 5 разів) збільшенням ризику ранових ускладнень після ТЕКшС і ТЕКС [10–12]. Пацієнти, які погано харчуються, більш схильні мати незадовільні результати від консервативного лікування (відношення шансів (ВШ): 18,29), а також хірургічного дебридменту (35 % проти 5 %, p < 0,0003) [3]. Ми наполегливо закликаємо змінити умови харчування пацієнтів до планового ендопротезування. За умов постійних виділень із рани післяопераційні харчові добавки сприятимуть поліпшенню процесу загоєння ран.

Хірургічне втручання

Хірургічне втручання у зв'язку з виділеннями варто розглядати після 5–7 днів постійних виділень із рани [1–3]. Saleh зі співавторами [2] провели 20-річне спостереження й дійшли висновку, що в пацієнтів із тривалішими, ніж 5 днів, виділеннями, імовірність розвитку інфекції на місці післяопераційної рани у 12,7 раза вища, ніж в осіб із меншим терміном. Тому ми рекомендуємо продовжити хірургічне втручання, якщо постійні виділення з рани тривають більш ніж 7 днів.

Першим етапом хірургічного втручання є іригація й дебридмент (ІД) та отримання як мінімум 3 інтраопераційних культур. Промивання рекомендують виконати не менше ніж 9 літрами іригаційного розчину, зокрема фізіологічного розчину або водного розчину йодофору. На цьому етапі, якщо фасція не ушкоджена, ми рекомендуємо ретельно закрити її. Проте в разі її ушкодження варто замінити модульні компоненти [1, 3]. Дослідження показали багатонадійні результати з одним ІД. Jaberi зі співавторами [3] повідомили, що в пацієнтів із ТЕКшС і ТЕКС із постійним витіканням із рани воно припинилося у 76 % випадків після одноетапних ІД. Решта 24 % потребували дальшого лікування, тобто повторного втручання, видалення імплантату або тривалого введення антибіотика.

Автори: *Paul M. Courtney, Thanainit Chotanaphuti, Sébastien Lustig*

ЗАПИТАННЯ 4: Як лікувати інфекцію в разі двобічного ендопротезування кульшових або колінних суглобів?

Рекомендація: Оптимальне хірургічне лікування інфекції в разі двобічного ендопротезування кульшових або колінних суглобів не відоме. Якщо ревізія компонентів, імовірно, забезпечує кращі результати, ніж обмежений дебридмент зі збереженням компонентів, то показники переважно не підтверджують ані одноетапну, ані двоетапну ревізії.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 83 %, не погодилися — 11 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Інфікування за двобічного ТЕКшС і ТЕКС є рідкісною дилемою лікування як для пацієнта, так і для хірурга. Проте література на цю теми обмежена лише двома

невеликими групами випадків і принаймні дев'ятьма, які описують множинні одночасні інфекції ППІ [1–17]. Варіанти лікування передбачають дебридмент зі збереженням компонентів, одноетапну та двоетапну ревізії. Найбільше дослідження Wolff зі співавторами на інфікованому двобічному ТЕКС продемонструвало кращі результати з одночасною двоетапною ревізією порівняно з іригацією, дебридментом і збереженням протеза [6]. Фахівці занепокоєні щодо супутньої захворюваності в разі двоетапної ревізії й нерухомості, а також обмеженого навантаження на обидві кінцівки в період встановленого антибактеріального спейсера. В аналізі 16 пацієнтів із двобічною інфекцією ендопротеза Zeller зі співавторами зауважили хороші результати з одноетапною ревізією, а інші автори повідомили про два випадки успішного лікування інфекції після двобічного ТЕКшС з одночасною одноетапною ревізією [7, 17].

Хірургічне лікування інфекції після двобічного ендопротезування може враховувати такі чинники, як вірулентність організму, медичні супутні хвороби, вік пацієнта та функціональний стан. Для двобічної гострої гематогенної інфекції деякі автори проводили іригацію, дебридмент і заміну пари тертя з дальшою цільовою антибіотикотерапією, але результати їхнього лікування були обмежені випадковими повідомленнями [5, 8–13, 15, 16]. За умов хронічних двобічних періпротезних інфекцій ці випадки описують таку лікувальну терапію, яку зазвичай використовують під час однобічної інфекції: двоетапна ревізія зі встановленням просоченого антибіотиком спейсера на період щонайменше 6–8 тижнів до ревізії. Інтервал у кілька днів проходив між кожною зі сторін, де виконували операцію, а потім застосовували одночасну двобічну хірургічну операцію. Рішення про одноразову операцію двобічної ревізії також має зважати на медично супутні хвороби та функціональний стан пацієнта. З такою невеликою кількістю ретроспективних випадків у літературі ми можемо надати обмежену рекомендацію, що ревізія, імовірно, поліпшує результати. Проте немає інформації, щоб рекомендувати одноетапну чи двоетапну ревізію, а не інші методики.

Потрібно чітко розуміти, що видалення протезів двох суглобів під однією анестезією спричинить порушення фізіологічних процесів організму в пацієнта, і всі заходи мають бути розроблені так, щоб мінімізувати час операції та втрати крові, якщо передбачена двобічна операція. Деякі дослідники пропонують одночасно працювати двом командам лікарів.

5.2. Дебридмент та збереження ендопротеза

Автори: *Marjan Wouthuyzen-Bakker, Ayman Ebied, Choe Hyonmin, Noam Shohat, Marei, Sameh*

ЗАПИТАННЯ 1: Які показання та протипоказання до застосування дебридменту, антибіотиків і збереження імплантатів із заміною модульних компонентів під час лікування ППІ?

Рекомендація: Найбільші переваги полягають у виконанні дебридменту, антибіотикотерапії та збереженні ендопротеза (ДАЗІ) у разі ранньої післяопераційної ППІ і гострої гематогенної ППІ, якщо симптоми помітні не більш ніж 4 тижні, а імплантат стабільний. Шкали (KLIC score і CRIME80 score) можуть допомогти зменшити ризик.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 80 %, не погодилися — 18 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Відкриту процедуру ДАЗІ вважають менш важким втручанням, що допомагає зберегти функціональний імплантат і відмовитися від видалення імплантатів та дальших хірургічних процедур. Хоч ДАЗІ становить альтернативу ревізії, останні дослідження показали, що невдала процедура в багатьох випадках може призвести до негативного результату з майбутньою двоетапною ревізією [1]. Власне кажучи, немає абсолютних протипоказань, щоб виконати процедуру ДАЗІ, але від неї варто відмовитися, якщо ймовірність ускладнення без видалення імплантату дуже висока. Отже, хронічні ППІ потрібно вважати абсолютним протипоказанням для ДАЗІ, адже повністю розвинена зріла біоплівка з наявністю «стійких клітин» унеможливлює лікування без видалення імплантату [2, 3]. Справді, у своїй роботі Barberan зі співавторами продемонстрували на прикладі 60 літніх пацієнтів зі стафілококовою інфекцією, що тривалість симптомів перевищує місяць, якщо показник ускладнень зростає експоненційно, у разі вибору консервативного лікування без видалення імплантату [4]. У нещодавньому систематичному огляді з обмеженою кількістю пацієнтів — 29, середнє спостереження за якими тривало лише рік, ефективність ДАЗІ за умов хронічних інфекцій становила приблизно 50 % [5]. Збільшення тривалості лікування антибіотиками після дебридменту не збільшує шансів на успішне лікування. Byren зі співавторами чітко продемонстрували, що продовження лікування антибіотиками понад 6 місяців просто відтерміновує, а не перешкоджає ускладненням [6]. Тож, коли завдання — лікувати ППІ і пацієнт не має медичних протипоказань до загального хірургічного втручання, хронічні інфекції стають показанням для ревізійної операції з видаленням протеза. Частота ускладнень після ДАЗІ у разі гострої ППІ коливається в широких межах, варіюючись від 20–70 %, однак у разі більших ускладнень наявна гостра гематогенна (пізня гостра) ППІ. Протипоказання до ДАЗІ в разі гострих ППІ суперечливі. Загалом усі гострі випадки ППІ передбачають дебридмент, якщо імплантат добре фіксований, але кілька чинників вказують на великий відсоток ускладнень. До таких факторів належать чинники, пов'язані безпосередньо з пацієнтом та імплантатом, тяжкістю й екстенсивністю інфекції, тривалістю симптомів, можливістю заміни модульних компонентів під час санації та збудником інфекції [1, 7–40]. Щоб уникнути хірургічного втручання з дуже високим ризиком ускладнень, важливо вибрати групу пацієнтів, яким краще виконати ревізію, ніж ДАЗІ. Шкалу доопераційного оцінювання ризику розроблено, щоб прогнозувати ускладнень після ДАЗІ для ранньої й гострої гематогенної ППІ (класифікація CRIME 80) [27, 30]. Її можна використати у клінічній практиці, щоб вибрати саме тих пацієнтів, які є кандидатами для ДАЗІ.

Автори: *Anna Stefánsdóttir, Georgios Komnos*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи є застосування дебридменту, антибіотиків, іригації та збереження ендопротеза (ДАЗІ) екстреною процедурою для пацієнтів із гострими перипротезними інфекціями суглоба, чи їх потрібно оптимізувати до операції, щоб покращити успішність цієї процедури?

Рекомендація: Дебридмент, антибіотики та збереження ендопротеза (ДАЗІ) не є екстреною процедурою, проте її потрібно терміново виконувати, якщо пацієнт із гострою інфекцією оптимізований із медичного та хірургічного погляду.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 80 %, не погодилися — 18 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

На сьогодні ДАЗІ застосовують у пацієнтів із гострими ППІ, у яких стабільні імплантати [1, 2]. Показники успішності неоднакові в різних дослідженнях і коливаються від 16 до 82 % [3–7]. Переважна більшість досліджень щодо ДАЗІ зосереджена на звітуванні про успішність такого підходу або оцінюванні чинників, зіставлюваних з успішністю [2, 4–6, 8–16]. Проте жодне з цих досліджень не зосереджене на потребі виконати ДАЗІ.

ДАЗІ варто розглядати як потрібну, але не невідкладну процедуру, тому часовий період від початку симптомів до операції — це важливий чинник, що впливає на успішність процедури [5]. Чинники, які, як відомо, впливають на результат ДАЗІ, такі: тип патогена [5, 10, 17–21]; тривалість симптомів перед втручанням [4–7, 11–13, 17, 20, 21], тип і тривалість антибіотикотерапії [6, 14, 22]; вік [11]; швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [4, 13, 19, 20]; наявність супровідних запальних процесів [4, 19]; заміна модульних компонентів [7, 17, 23]; наявність передопераційних супутніх захворювань (анемія) [24].

Точний обмежений час, після якого не варто вдаватися до ДАЗІ, не визначений. Проте тривалість симптомів упродовж менш ніж одного тижня корелюється з вищим показником успішності [4, 5, 7, 12, 17, 21]. Новий імплантат ≤ 15 днів також вважають прогностичним фактором для успішного застосування ДАЗІ [25]. Є чинники, пов'язані з пацієнтом, і медичні супутні захворювання, які, якщо їх не контролювати, можуть призвести до важких ускладнень та невдалої процедури. Супутні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит, неможливо усунути до дебридменту. Проте харчові порушення, коагулопатію, анемію, гіперглікемію й діабет можна скоригувати. Якщо застосовувати процедуру іригації й дебридменту (ІД) і не розв'язати проблему з коагулопатією, може розвинутися гематома з її негативними наслідками. Отже, критично важливо, щоб такі проблеми, як коагулопатія, спосіб харчування, неконтрольована гіперглікемія (> 200 мг/мл), виражена анемія (гемоглобін < 10 мг/дл) та інші стани, були розв'язані до того, як застосують ДАЗІ. Отже, ми рекомендуємо, щоб пацієнтів із гострими ППІ оглядали ургентно, а операцію проводили, коли пацієнт оптимізований із медичного та хірургічного погляду.

Автори: *Jaime Lora-Tamayo, Benjamin Zmistowski, Mikel Mancheno-Losa*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи допомагає визначення збудника інфекції перед дебридментом, антибіотикотерапією та збереженням ендопротеза (ДАЗІ) прийняти правильне рішення? Якщо так, то чи варто чекати в разі клінічно стабільного пацієнта, доки буде визначений патоген?

Рекомендація: Бажано діагностувати збудника перед дебридментом, антибіотикотерапією та збереженням ендопротеза (ДАЗІ). Проте це не має перешкоджати своєчасному хірургічному втручанню, якщо затримка сприятиме дальшому формуванню біоплівки та зниженню ефективності хірургічного втручання.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Якщо є інфекції, пов'язані з імплантатами, потрібно застосувати цільові антибіотики з доведеною дією на збудника і здатністю проникати в біоплівку [1]. Наприклад, фахівці, найімовірніше, погодилися б, що ДАЗІ доречні, коли збудником є *Escherichia coli*, чутлива до ципрофлоксацину, але, певне, ДАЗІ не будуть застосовані, якщо інфекційним організмом є *Candida spp.* Отже, із загального погляду, бажано знати патоген перед хірургічним втручанням. Проте проблема полягає в тому, що очікування до визначення інфекційного організму негативно вплине на результат ДАЗІ та своєчасність втручання. Відповідь на це запитання потребує, що ми розуміли наслідки затримки ДАЗІ та їхні результати, якщо патоген невідомий. IDSA у співпраці з іншими авторами рекомендує максимум 21 день спостереження симптомів перед ДАЗІ, щоб вилікувати ППІ [1, 2]. Цей час не був ідентифікований у порівняльних дослідженнях, але дорівнює тому часу, який використовували у клінічному дослідженні Zimmerly зі співавторами, вивчаючи застосування рифампіцину: жоден із пацієнтів, залучених до того дослідження, не пройшов ДАЗІ після 21-денного періоду [3]. Проте невідомо, чи могли б вони отримати користь від терапії, якби пройшли ДАЗІ через більш ніж 21 день після виникнення симптомів. Для цього багато ретроспективних досліджень намагалися точно визначити максимальний період тривалості симптомів, але вдалося отримати лише гетерогенні дані з погано поданими результатами. Brand зі співавторами зауважили, що як мінімум дводенна затримка у виконанні ДАЗІ набагато збільшить кількість ускладнень у пацієнтів зі стафілококовим ППІ, яких переважно лікують β-лактамними антибіотиками [4]. В інших працях також подані негативні результати в пацієнтів із більшою тривалістю симптомів, у яких не виявлені надійні часові обмеження [5–13].

Неможливість встановити оптимальний часовий поріг для ДАЗІ може бути зумовлена здебільшого двома причинами. По-перше, короткий інтервал часу для ДАЗІ — це сурогатний маркер тяжкості захворювання, адже пацієнтів із сепсисом або бактеріємією зазвичай оперують раніше, ніж стабільніших пацієнтів. Такі пацієнти мають вищу ймовірність ускладнень [12, 14], що призводить до парадоксального зв'язку короткотривалості симптомів із гіршим прогнозом. По-друге, тривалість симптомів складно встановити, особливо в післяопераційних

випадках, коли ознаки запалення й біль можуть перекривати симптоми інфекції. У цих післяхірургічних випадках вік протезу перед ДАЗІ (тобто час від імплантації протеза до санації) може бути надійнішим показником. Проте дослідники сперечаються щодо визначення ранньої післяхірургічної інфекції, з якою можна було б впоратися завдяки ДАЗІ. Хоч положення IDSA не рекомендують ДАЗІ пацієнтам із ППІ, розпочатою пізніше ніж через місяць після ендопротезування [2], інші важливі дослідження та Міжнародна погоджувальна конференція з ППІ продовжують цей період до трьох місяців [1, 15]. У двох інших працях розглянуто пацієнтів зі стафілококковою та стрептококковою ППІ, яким виконали ДАЗІ, і не виявлено відмінностей між інфекцією, яка рецидивує, з віком протеза менш ніж один місяць та інфекцією з віком протеза від 1 до 3 місяців [12, 13]. Загалом що швидше виконують ДАЗІ, то кращий буде результат, але недостатньо доказів, щоб рекомендувати певний часовий ліміт тривалості симптомів, відповідно до якого варто уникати ДАЗІ.

З огляду на це, ми повертаємося до запитання про вплив типу збудників і прогноз щодо їхньої чутливості до антибіотиків. Крім конкретних і рідкісних ситуацій, як раніше згадані грибкові інфекції або інші стійкі бактерії, маємо обмежену думку щодо впливу типу організму на результати ДАЗІ. Є велика розбіжність у клінічних показниках успішності застосування ДАЗІ у разі звичайних патогенів: 13–90 % для *Staphylococcus aureus* [4, 6, 14, 16–18], 27–94 % для грамнегативних бацил (ГНБ) [8, 14, 17] і 40–94 % для стрептококів [19–24]. Згідно зі спостереженнями, показники успішності лікування такі: 55 % для *S. aureus* [12], 58 % для стрептококів [13], 51 % для ентерококів [25] і 68 % для ГНБ (зі значними відмінностями між чутливими до фторхінолону та стійкими штамами: 79 % проти 40 % відповідно) [26].

Чи може 50 %-вий ризик ускладнення перешкоджати використанню ДАЗІ — предмет суперечок. У літніх пацієнтів Fisman зі співавторами помітили, що річна частота рецидивів ≈ 30 % після ДАЗІ економічно ефективна порівняно з двоетапною процедурою заміни імплантату [27]. Потенційні переваги успішного ДАЗІ (одна операція, збереження кісткового запасу й менші економічні витрати) [28] мають бути збалансовані з наслідками можливих ускладнень. У зв'язку з цим надані суперечливі результати щодо наслідків невдалого ДАЗІ. Sherrel зі співавторами спостерігали вищу ймовірність рецидиву серед пацієнтів, які зазнали двоетапної ревізії після невдалого ДАЗІ, порівняно з тими, яким виконали звичайну двоетапну процедуру заміни імплантату [29]. Проте ці результати були оскаржені у двох інших спостереженнях [30, 31]. Крім того, повідомляли, що функційний результат ідентичний у пацієнтів, які зазнали двоетапної операції після невдалого ДАЗІ, на відміну від пацієнтів, яким виконали безпосередню двоетапну ревізію [30, 31].

Підсумовуючи, зазначимо, що тип інфекційного патогена може бути цінною інформацією в алгоритмі лікування пацієнтів і у прийнятті рішення щодо ДАЗІ. Проте вчасне хірургічне втручання також надзвичайно важливе. Отже, зусилля щодо виявлення збудника ППІ не мають призводити до надмірної затримки у своєчасному хірургічному втручанні. Нерідко патогени, що спричиняють занепокоєння, вірулентні за своєю природою, тому їх зазвичай ідентифікують незабаром після оброблення й культивування зразків.

Автори: *In Jun Koh, Adrian Taylor, Tae-Kyun Kim, Prashant Meshram*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи впливає заміна всіх модульних компонентів під час дебридменту, антибіотикотерапії та збереження ендопротеза (ДАЗІ) на зниження частоти розвитку інфекції на місці післяопераційної рани й ППІ?

Рекомендація: Так. Заміна всіх модульних компонентів під час дебридменту, антибіотикотерапії та збереження ендопротеза (ДАЗІ) зменшує ризик виникнення ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

ППІ на ранній стадії зазвичай лікують за допомогою ДАЗІ. За умов успішного виконання ДАЗІ помітні функційні результати, еквівалентні результатам первинного ТЕС [1]. Під час цієї процедури видалення модульних компонентів дає змогу краще візуалізувати коліно, особливо задню поверхню, полегшуючи правильне оброблення й потенційне усунення біоплівки. Проте важко судити про те, чи потрібно замінити модульні компоненти під час ДАЗІ, бо немає переконливих доказів.

Оглянувши літературу, ми знайшли кілька досліджень, які підтверджують той факт, що заміна модульних компонентів знижує частоту рецидивів ППІ [1–7]. Серед них 6 ретроспективних досліджень та один метааналіз [7], що містить 39 ретроспективних досліджень конкретних випадків і когортних досліджень. Потрібно зазначити: усі роботи, використані в цьому метааналізі, також були ретроспективні, що зробило його результати обмеженими. Крім того, показники успішності після модульної заміни під час ДАЗІ демонструють широкий діапазон відхилень від 18 до 83 % серед різних когорт. Такі широкі відмінності в результатах модульної заміни компонентів дають змогу припустити, що показники ДАЗІ можуть бути пов'язані з численними факторами, зокрема вибором пацієнта, ретельністю дебридменту, типом і вірулентністю мікроорганізмів, вибором та тривалістю антибактеріальної терапії й визначенням неефективності лікування, але не із заміною самих модульних компонентів. Проте нещодавній систематичний огляд [7] ДАЗІ в разі ТЕКшС показав, що середня частка успішності в дослідженнях заміни модульних компонентів набагато вища (73,9 %), ніж у тих, кому не замінювали компоненти (60,7 %). В оглядовій статті [5] із 349 пацієнтами із ППІ, спричиненою *Staphylococcus aureus*, зафіксовано, що заміна модульних компонентів зменшила ризик ускладнень на 33 %. Крім того, оглядові статті про ППІ [8, 9] і дослідження Choi зі співавторами [2] свідчать, що у разі ТЕКС невиконана заміна поліетилену була незалежним передвісником ускладнень ДАЗІ (100 % невдача проти 59 % успіху в разі модульної заміни). Ба більше, нещодавнє дослідження [3] показало десятирічну виживаність імплантатів у 86 % випадків із модульною заміною компонентів під час ДАЗІ (порівняно з 68 % без модульної заміни) разом із чотириразовим збільшенням швидкості ерадикації інфекції. Натомість є кілька

інших досліджень, які свідчать, що вища успішність ДАЗІ не пов'язана із заміною модульних компонентів [8, 10–15].

У зв'язку із браком переконливих доказів у формі добре розроблених проспективних рандомізованих досліджень і стандартизованих протоколів для заміни модульних компонентів під час ДАЗІ, які мають на меті зменшити частоту рецидивів ППІ, передбачено лише помірний рівень рекомендацій.

Автори: *Wayne G. Paprosky, Evan Schwechter, Linda I. Suleiman, Jeremy Loloi, Foster Chen*

ЗАПИТАННЯ 5: Який мінімальний необхідний об'єм іригаційного розчину потрібно використовувати під час дебридменту, антибіотикотерапії та збереження ендопротеза (ДАЗІ) у разі гострих ППІ?

Рекомендація: Рекомендовано застосовувати 6–9 л іригаційного розчину, зокрема сольового чи антисептичного типу стерильного розведеного повідон-йоду, під час дебридменту, антибіотикотерапії та збереження ендопротеза (ДАЗІ) у разі гострої ППІ.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

На сьогодні немає жодних повідомлень про клінічні дослідження, пов'язані з оптимальним об'ємом зрошення, потрібного під час ДАЗІ у разі ППІ. Проте різні джерела повідомляли про використання індивідуальних протоколів щодо об'ємів промивання.

Небагато досліджень надають обмежені вторинні дані щодо ідеального об'єму зрошення, який доцільно використовувати під час ТЕС загалом і лікування інфікованого суглоба зокрема. В одному з них автори змогли визначити, що 4 л стерильного сольового імпульсного лаважу достатньо, щоб видалити кісткове й поліметилметакрилатне (ПММА) сміття розміром більш ніж 1 мкм із суглоба під час ТЕС. Автори дійшли висновку, що бактерії можуть бути ефективно видалені за такого самого об'єму зрошення з огляду на подібність за розмірами з оціненими в дослідженні частками [1]. Ця модель не враховувала впливу бактеріальної біоплівки, що розвивається на інфікованих імплантатах. ДАЗІ традиційно вважають дієвим засобом знизити бактеріальне навантаження, ефективним у гострий період, оскільки бактерії теоретично ще не сформували глікокаліксної біоплівки. В іншому дослідженні автори використовували лабораторну модель, щоб визначити ефективність видалення біоплівки з імплантатів із використанням пульсаційного лаважу високого тиску. Три літри звичайного фізіологічного розчину застосовували на площі розміром 1 см2, що відтворювала протез, вкритий біоплівкою *Staphylococcus aureus*. Автори дійшли висновку, що імпульсний лаваж не може достатньо видалити вже наявну біоплівку. Об'єм потрібного зрошувального розчину не був кінцевою метою дослідження, тому науковці застерегли від екстраполяції результатів на клінічні сценарії, оскільки їхня модель in vitro потенційно переоцінювала кількість біоплівки, очищеної 3 л стерильного сольового імпульсного

лаважу. Також дослідники виявили, що наявність стафілококової інфекції або наявність гною більше впливає на ускладнення, ніж об'єм зрошення.

Було виконано комплексний систематичний огляд літератури, пов'язаної з ДАЗІ в разі гострих післяопераційних і гематогенних ППІ кульшового та/або колінного суглобів з/без модульної заміни компонентів. Розглянуто такі бази даних, як «PubMed», «Embase», «Cochrane Review» і «Google Scholar». Початковий запит згенерував 664 джерела. Оглядові статті й розділи книг були виключені, а всі посилання з таких джерел були дібрані для залучення (від 1990 до 2017 року). Ми розглянули всі дослідження рівня I–IV, які специфікували певний об'єм використаного зрошення й реєстрували тип застосованого розчину, режим промивання, використання добавки й кількості іригації та дебридменту (ІД). Загалом 14 досліджень відповідали зазначеним критеріям [3–16].

Зазвичай протягом одного ДАЗІ використовували від 6 до 9 л розчину, однак у 12 із 14 досліджень використовували до 9 л або більше для зрошення. Доказова база для визначення конкретного об'єму зрошення погано визначена в межах усіх досліджень, як і рекомендації щодо конкретних об'ємів як у первинних, так і в оглядових статтях консенсусних даних, отриманих на базі раніше опублікованих інструкцій або окремих протоколів [17–22]. Отже, цей систематичний огляд становить сукупність доказів щодо фактичних об'ємів зрошення відповідно до даних, наявних у літературі.

Наразі немає жодних досліджень, які безпосередньо пов'язували б потрібний об'єм зрошення, який використовуватимуть у ДАЗІ у разі гострих ППІ. З огляду на кілька ретроспективних досліджень, ми екстраполюємо, що під час лікування гострої ППІ може знадобитися 6–9 л розчину для зрошення. Дальші проспективні дослідження, що мають на меті оцінити об'єм зрошення, потрібні, щоб краще з'ясувати оптимальний об'єм зрошення в лікуванні ППІ за допомогою ДАЗІ.

Автори: *Leo Whiteside, Briande Beaubien, Kimberly E. Martin, Christopher Ferry*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи доцільно використовувати прямі внутрішньосуглобові ін'єкції антибіотиків після іригації й дебридменту в разі ППІ?

Рекомендація: Концепція досягнення мінімальної концентрації антибіотиків для видалення біоплівки (МКАБ) на місці інфекції переконлива. Попри ретроспективні дослідження, які свідчать про сприятливий результат, через неоднорідність інформації щодо додаткових антибіотиків, брак контрольної групи й невелику чисельність дослідженої когорти, рутинно вводити внутрішньосуглобові антибіотики під час лікування ППІ не виправдано. Проспективні й рандомізовані контрольовані дослідження потрібні, щоб підтримати ідею щодо застосування внутрішньосуглобових антибіотиків як самостійної або додаткової терапії в разі ППІ.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Поточні опубліковані дані щодо внутрішньосуглобового вливання антибіотиків після іригації та дебридменту у разі ППІ обмежені невеликою кількістю

випадків і ретроспективними когортними дослідженнями. Автори всіх робіт брали за мету досягти вищих концентрацій антибіотиків на місці інфекції, ніж це можливо за системної терапії. ППІ асоціюють із біоплівкою й закріпленими бактеріями, інкапсульованими в матриці біоплівки, які складніше викорінити, ніж планктонні бактерії [1–7]. Біоплівка — це найважливіший чинник, який спричиняє резистентність бактерій до антибіотиків під час лікування ППІ. Тоді як невелика концентрація антибіотиків може запобігти утворенню біоплівки, усунення вже стійкої біоплівки становить серйозніше завдання. Бактерії, захищені біоплівкою, потребують концентрацій, які набагато перевищують мінімальну інгібувальну концентрацію для планктонних форм однієї й тієї самої бактерії, щоб усунути стійкі організми, захищені глікокаліксом.

Систематичний огляд літератури показав, що інкапсульовані біоплівкою бактерії потребують мінімальної концентрації антибіотиків, потрібної для видалення біоплівки (МКЕБ) і дещо (100–1000) вищої за мінімальні інгібувальні концентрації (МІК), щоб ліквідувати планктонні бактерії. На сьогодні МКББ антибіотиків за наявності суглобової інфекції не можна досягти за допомогою традиційної внутрішньовенної антибіотикотерапії без системної токсичності. Внутрішньовенні антибіотики зазвичай не мають таких рівнів концентрації в синовіальній рідині, але замість цього досягають рівнів, приблизно у два-три рази вищих за МІК.

Хоч була виконана велика робота з розроблення корисних агентів, зокрема антибактеріальних пептидів і хелатотвірних агентів для зниження стійкості біоплівкових бактерій до антибіотиків, єдиним клінічно життєздатним методом, який зараз використовують, є застосування антибіотиків безпосередньо до ураженого суглоба, де розташований імплантат, щоб досягти достатньо високих концентрацій, наближених до МКЕБ. Використання насичених антибіотиком поліметилметакрилатних спейсерів — це найпоширеніший метод, який використовують, щоб доправити антибіотики безпосередньо в суглоб, як частину лікування ППІ. Хоч внутрішньосуглобова концентрація антибіотиків набагато вища, коли застосовують навантажені антибіотиками спейсери, рівень усе ще (можливо, у тисячі разів) нижчий, ніж потрібно, щоб викорінити біоплівку. Місцеве застосування антибіотиків унаслідок використання насиченого антибіотиками кісткового цементу не дає змогу забезпечити достатню дозу протягом потрібного часу, причому більша частина елюції відбувається в перші 48–72 години, а до 5 дня концентрація часто субтерапевтична [8]. Час — важливий фактор для усунення біоплівки, а вплив високих концентрацій протягом тривалого часу підвищує можливість досягнення МКЕБ.

Пряме вливання антибіотиків через інфузійну помпу може призвести до надзвичайно високих локальних рівнів антибіотиків упродовж тривалого періоду. Крім того, коли антибіотик вводять ззовні, лікування можна припинити, якщо виникає токсичність або чутливість. Perry зі співавторами були першою групою вчених, які описали внутрішньосуглобові вливання антибіотиків 1992 року [9]. Вони використовували імплантований насос із катетером із поверхні рани, щоб подати 200–350 мг амікацину, розведеного 50 мг/мл протягом 8–15 тижнів, 72 пацієнтам із гострими інфекціями. З них 49 пройшли дебридмент і зберегли свої протези, а 23 особам видалили імплантати після первинного дебридменту. Автори надали докладний опис лише підгрупи із 12 пацієнтів (10 випадків інфекції в колінному суглобі і 2 в кульшовому, середній вік 59 років) без попередньої

історії та із 37-місячним подальшим спостереженням. Місцеві рівні антибіотиків оцінювали, аналізуючи дренаж рани або синовіальну рідину й варіювали від 150 мкг/мл до 1 688 мкг/мл. Сироваткові рівні становили 10 мкг/мл, крім одного пацієнта, у якого концентрація в сироватці зросла до 13 мкг/мл. У двох пацієнтів стався рецидив інфекції (в одного — *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), а в іншого — *Staphylococcus epidermis)* після первинного інфікування *S. aureus*. У серії з 49 пацієнтів, які зберегли свої протези, 38 осіб не мали інфекцій, проте час спостереження коливався від 1 до 58 місяців.

Fukagawa зі співавторами повідомили про свій досвід лікування 15 пацієнтів (16 колінних суглобів), що мали стабільні протези з ППІ [10]. У восьми осіб дослідники виявили збудника інфекції. Пацієнтів лікували відкритою синовектомією, дебридментом, заміною поліетиленового вкладня — і їм усім зберегли імплантат. У п'яти пацієнтів із пухлинними мегапротезами анкери були збережені. Катетер Hickman вставляли підшкірно, а антибіотики, до яких був чутливий збудник (якщо його культивували), вводили в суглобовий простір два рази на день до пригнічення клінічних ознак інфекції; кількість білих кров'яних клітин (WBC), С-реактивного білка (СРБ) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) нормалізували, після чого катетери витягували. Середня тривалість інфузії становила 20,8 +/– 11,7 дня. Використовували внутрішньосуглобові антибіотики: амікацин (400 мг на добу), гентаміцин (80 мг на добу) й арбекацин (200 мг на добу). Не було повідомлено про рівні антибіотиків у сироватці. Усі пацієнти також отримували внутрішньовенну або пероральну антибіотикотерапію протягом 1–3 місяців. Пацієнтів вилікували від інфекції, і вони були клінічно здорові протягом першого періоду спостереження 46,7 +/– 25,7 місяця. Проте чотири з п'яти колінних суглобів із пухлинним мегапротезами мали рецидив інфекції після середнього періоду 28,3 +/– 26,1 місяця. Цих пацієнтів лікували внутрішньосуглобовими антибіотиками знову протягом 13–22 днів, однак не виявили інфекції на останньому огляді. Не було повідомлено про місцеву токсичність або інфекцію на місці встановлення катетера.

Tsumura зі співавторами [11] повідомили про лікування ранньої ППІ колінного суглоба в десяти пацієнтів унаслідок безперервної концентрованої іригації антибіотиками протягом 7–29 днів. Антибіотики вводили через катетер Салема з подвійним просвітом після дебридменту зі збереженням імплантату. Вісім із 10 пацієнтів вилікували від інфекції, зберігши їм оригінальні протези. Два невдалі випадки становили пацієнти з метицилінорезистентним *Staphylococcus aureus* (MRSA). Також вводили кліндаміцин, амікацин, цефотіам, іміпенем, арбекацин, піперацилін, цефазолін, ампіцилін і ванкоміцин, хоч не повідомляли про рівні антибіотиків у сироватці або синовіальній рідині.

У двох останніх публікаціях Whiteside зі співавторами повідомили про ретроспективну когорту 18 пацієнтів із ТЕКС із рецидивними колінними ППІ, які зазнали одноетапного (10 осіб) або двоетапного ендопротезування (8 пацієнтів), включно із 3 пацієнтів, які потребували подовження кінцівок і збільшення об'єму м'яких тканин [12, 13]. Внутрішньосуглобове вливання антибіотиків з використанням катетера Hickman виконували додатково до ретельного дебридменту. Автори вводили 100 мг ванкоміцину або 20 мг гентаміцину у 3 мл фізіологічного розчину в суглобовий простір і збільшували дозу до 500 мг ванкоміцину або 80 мг гентаміцину в 8 мл фізіологічного розчину кожні 12 або 24 години залежно

від того, коли рана була стабільна й суха. Пацієнтів також лікували після операції внутрішньовенно 1 г ванкоміцину та внутрішньовенно 80 мг гентаміцину протягом 48 годин. Внутрішньосуглобові антибіотики використовували протягом 6 тижнів, рівень внутрішньосуглобового ванкоміцину становив від 10 233 до 20 167 мг/л. Середні рівні піку ванкоміцину в сироватці та найнижчі рівні сягали 4,1 +/– 1,2 мкг/мл і 3,3 +/– мкг/мл відповідно. Трьом пацієнтам довелося знизити дозу антибіотиків через надмірне підвищення їхнього рівня. Тривалість спостереження становила від 2,3 до 12 років із середнім значенням 6,1 року. Через 13 місяців лише в одного пацієнта виникла рецидивна післяопераційна інфекція. Жоден з інших пацієнтів не мав клінічних або серологічних ознак інфекції й не вживав постійних супресивних антибіотиків. Аналогічно Roy зі співавторами порівнювали синовіальні концентрації антибіотиків у групі пацієнтів когорти дослідження Whiteside зі співавторами й виявили середню пікову внутрішньосуглобову концентрацію ванкоміцину 9,242 ± 7,608 мг/л після внутрішньосуглобового вливання антибіотиків порівняно з середньою внутрішньосуглобовою концентрацією 6,8 мкг/мл після введення внутрішньовенно [14]. Ця інформація дає змогу вірогідно заявити, що пряма внутрішньосуглобова інфузія антибіотиків має більшу користь у лікуванні резистентності, але рівень доказів рандомізованого дослідження був би набагато вищий.

Особливо складною клінічною проблемою є ревізія після реінфікованої двоетапної ревізії у разі ТЕС, ще важчої після низки попередніх ускладнень. Їхня частота в разі використання антибактеріальних спейсерів істотна, включно з дислокацією, руйнуванням і міграцією спейсера з втратою кісткової тканини, на що мають зважати, плануючи другий етап ревізії. Ревізія з внутрішньосуглобовим вливанням антибіотиків може відігравати деяку роль у цьому сценарії, зменшуючи захворюваність. Antony зі співавторами описали внутрішньосуглобове вливання антибіотиків як доповнення до одноетапної ревізії в разі попередньо невдалих одно- або двоетапних ревізій колінного, кульшового або плечового суглобів із ППІ у 57 пацієнтів із середнім віком 65 років [15]. Катетери Hickman використовували для внутрішньосуглобової інфузії специфічних до збудника антибіотиків протягом приблизно 4–6 тижнів один або два рази на день без супутніх системних антибіотиків. Введену внутрішньосуглобову дозу антибіотиків визначали як 50 % дози сироватки з огляду на площу ураження. Ерадикація інфекції була досягнута, ШОЕ і СРБ нормалізували, а 89,5 % пацієнтів успішно вилікували після 11 місяців спостереження. Про синовіальні рівні антибіотиків дослідники не повідомляли.

Автори: *Rafael J. Sierra, George Babis, Jean Noël Argenson*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи можна застосовувати дебридмент, антибіотики та збереження ендопротеза (ДАЗІ) у пацієнтів із гострою хронічною інфекцією в разі унікондилярного ендопротезування колінного суглоба (УКЕ)?

Рекомендація: У разі гострої інфекції після УКЕ можна розглянути ранню іригацію та дебридемент, супроводжувані введенням антибіотиків та збереженням імплантату. Проте якщо початкове лікування не допомагає або наявна хронічна

інфекція, імплантований протез потрібно видалити та проводити одноетапне чи двоетапне ендопротезування колінного суглоба разом з антибіотикотерапією.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Основними причинами ревізії УКЕ є нестабільність імплантату, прогресування остеоартриту й інфекція [1]. Виникнення інфекції після УКЕ на 0,2–1 % нижче, ніж у ТЕКС [1, 2]. Прикметною особливістю інфекції у разі УКЕ є те, що в ній беруть участь як протези, так і нативний хрящ [1]. Це частково можна пояснити використанням мінімально інвазивних втручань із меншим ушкодженням сусідніх м'яких тканин і суміжних кісткових та зв'язкових структур [3].

У разі негайної або гострої інфекції після УКЕ рання іригація й дебридмент із подальшим введенням антибіотиків є правильним рішенням. Проте якщо початкове лікування закінчується ускладненням або наявністю хронічної інфекції, імплантований протез варто видалити та проводити одно- або двоетапну ревізію [3]. Labruyere зі співавторами повідомили про ускладнення в дев'яти випадках інфікованих УКЕ, яким застосували одноразову іригацію, дебридмент і ТЕКС у комбінації з трьома місяцями антибіотикотерапії [1]. Зазначимо, що у п'яти з цих випадків перша процедура ДАЗІ була невдала. Kim зі співавторами навели інформацію щодо лікування п'ятьох випадків інфекції за УКЕ із двоетапною ревізією в ТЕКС [3]. Bohm зі співавторами доповіли про два випадки інфекцій за УКЕ, одного з них проліковано одноетапною ревізією успішно, а іншого — двоетапною, яка призвела до ампутації вище від коліна [4].

Щодо УКЕ є досить непевні рекомендації, адже лише п'ять опублікованих робіт досліджують результати невдалої УКЕ, включно з інфекцією, а відсоток інфекцій дуже низький. Два випадки інфікованих УКЕ в одному дослідженні [1] — це посттравматичні інфекції, що передували імплантації уніондилярного протеза, а отже, становили складніші сценарії, потенційно схильні до неефективного лікування. Немає літератури, яка безпосередньо оцінювала б роль ДАЗІ у разі УКЕ. Однак дальші ускладнення через прогресування остеоартриту (ОА) були зафіксовані у двох випадках (виживаність імплантату — 49 %) у середньому протягом трьох років. Отже, може бути доцільно перейти до одноетапної або двоетапної ревізії в ТЕКС під час інфекції УКЕ, щоб мінімізувати необхідність додаткових ревізійних процедур у майбутньому й запобігти дальшій захворюваності. Загалом хірург має оцінювати попередню операцію, положення компонентів і фіксацію, стан протилежних відділів колінного суглоба, щоб визначити, чи є збереження імплантатів із застосуванням ДАЗІ відповідним за умов інфекції.

Автори: *Dwikora Novembri Utomo, Nicolaas Budhiparama, Andrew Battenberg, Ferdiansyah Mahyudin, KuKuh Dwiputra Hernugrahanto, I. Lumban-Gaol*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи можна застосовувати ДАЗІ під час лікування гострої інфекції ППІ, якщо є мегапротез?

Рекомендація: Дебридмент, антибіотики та збереження ендопротеза (ДАЗІ) — це доцільний варіант лікування гострої ППІ мегапротеза. Ефективність цих заходів залишається невизначеною через брак порівняльних показників щодо варіантів лікування та обмежені дані, які свідчать про перевагу будь-якого методу. Рішення про лікування мають приймати в кожному конкретному випадку окремо, тож потрібно враховувати основні захворювання, історію інфекції, характеристики організму й хірургічну історію. ДАЗІ — це найдоцільніша процедура за умов гострої інфекції без ускладнювальних чинників, зокрема широкомасштабної й поширеної інфекції, спричиненої високовірулентним або резистентним організмом.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 96 %, не погодилися — 1 %, утрималися — 3 % (одностайно, найвищий консенсус).

Обґрунтування

Гостра ППІ мегапротезів становить тяжке ускладнення, яке складно лікувати [1]. Дослідники повідомляли, що частота інфекцій у пацієнтів із мегапротезами коливається від 3 % до понад 30 % [1–3]. Загалом лікування гострої ПІС мегапротеза аналогічне з випадком гострої ПІС, крім набагато більших потенційної площі й інфекційного навантаження на м'які тканини, що потребує більшого доступу й дебридменту [4, 5]. Хірургічні варіанти передбачають ДАЗІ [6–8], одноетапну ревізію [4], двоетапну ревізію зі встановленням цементного спейсера [9–11], артродез та ампутацію [5, 8]. На жаль, є обмежені дані щодо результатів цих різних процедур [1, 9]. Відсутність порівняння зумовлена обмеженими показаннями до мегапротеза, а також клінічною неоднорідністю уражених пацієнтів [5]. Крім того, деталі лікування помітно різняться, особливо в разі ДАЗІ. Узагалі бракує конкретної інформації про дебридмент, тип зрошувальних розчинів, заміну модульних компонентів і місцеве та системне використання антибіотиків та тривалість їхнього застосування.

Двоетапна ревізія залишається переважним методом у лікуванні ППІ [8–10]. Проте двоетапна ревізія набагато збільшує хірургічні й періопераційні ризики й містить істотний період зниженої рухливості між стадіями, що підвищує інтерес до альтернативних хірургічних варіантів, як-от ДАЗІ. Це привабливіший варіант, оскільки запобігає непотрібному видаленню імплантатів, що може призвести до дальшої втрати кісткової тканини й перелому [6, 11, 12]. ДАЗІ — це простіша й менш витратна процедура з набагато коротшим терміном перебування у стаціонарі [13]. Загалом ДАЗІ має на меті вибрати саме тих пацієнтів, у яких найімовірніше успішне лікування.

Sujith зі співавторами узагальнили абсолютні й відносні протипоказання для ДАЗІ [13]. Абсолютними є нестабільні протези, слабке покриття м'якими тканинами й ушкоджена цементна мантія. Відносними протипоказаннями є наявність нориць, інфікування метицилінорезистентним і чутливим до метициліну *Staphylococcus aureus* (MRSA і MSSA), суглоби, на яких виконано попередню ревізію, імуносупресія, ревматоїдний артрит, полімікробність, бактеріємія, С-реактивний білок (СРБ) > 100 мг/L, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) > 60 мм/год, два або більше попередні дебридменти.

Рішення про ДАЗІ також має ґрунтуватися на класифікації інфекції. За даними Pilge зі співавторами, якщо інтраопераційні культури позитивні без інших

ознак інфекції (Tsukayama, Тип I), то зазвичай намагаються зберегти імплантати, рекомендуючи тривале системне лікування антибіотиками. Імплантати також варто зберігати в разі стабільного ендопротеза з інфекціями типу II або III (рання післяопераційна або гостра гематогенна інфекції). Якщо є рентгенологічні ознаки нестабільності імплантату, потрібно виконати одно- або двоетапну ревізію [14, 15].

Під час ДАЗІ, щоб поліпшити результати, потрібен ретельний дебридмент. Усі інфіковані й нежиттєздатні тканини навколо добре фіксованого протеза мають бути видалені. Компоненти, які залишаються, промивають і вичищають, щоб видалити біоплівку [11,13]. Різні антибіотики можуть бути використані інтраопераційно, включно з розведеним бетадином і розчином Дакіна. Культуральнозумовлені системні антибіотики також важливі для успішного лікування, а загальне лікування рифампіцином потрібно використовувати в разі стафілококових ППІ [6]. Також може знадобитися тривале або постійне лікування антибіотиками. Застосування місцевих антибіотиків разом із введенням системних препаратів є предметом розгляду. Модульні компоненти й метал мегапротезів можуть бути вкриті цементом із додаванням антибіотика, хоч немає клінічних доказів, які порівнюють ефективність таких методів і простішу модульну ревізію.

Найважливішими чинниками, що впливають на неуспішність лікування, є більша тривалість симптомів і тривалий час після первинного ендопротезування, потреба багаторазового дебридменту, збереження замінних компонентів і ППІ, спричинені метицилінорезистентним золотавим стафілококом (MRSA) [6, 11, 12]. Якщо ДАЗІ не можна виконати, варто застосувати одно- або двоетапну ревізію [11, 13]. Загалом ДАЗІ призначають для лікування гострих ППІ із мегапротезом із різним рівнем успішності в окремих і нескладних пацієнтів. Гетерогенність, притаманна цим випадкам, ускладнює порівняння, тому завжди є деякий рівень індивідуалізації під час вибору лікування.

Автори: *Marjan Wouthuyzen-Bakker, Alex Soriano*

ЗАПИТАННЯ 9: Які чинники впливають на успішне лікування гострої інфекції ППІ унаслідок застосування дебридменту, антибіотикотерапії та збереження імплантату?

Рекомендація: Доведено, що такі чинники впливають на успішне лікування гострої інфекції ППІ унаслідок застосування дебридменту, антибіотикотерапії та збереження імплантату:

– заміна модульних компонентів під час дебридменту;

– виконання дебридменту протягом щонайменше 7 днів, але бажано якомога швидше, після настання симптомів (додавання рифампіцину до схеми антибіотиків, особливо в комбінації з фторхінолоном, у разі чутливих стафілококів);

– лікування фторхінолонами в разі чутливих грамнегативних бактерій. Показано, що такі фактори пов'язані з неефективністю лікування із застосуванням ДАЗІ в разі гострих інфекцій:

– індивідуальні особливості: ревматоїдний артрит, похилий вік, чоловіча стать, хронічна ниркова недостатність, цироз печінки та хронічна обструктивна хвороба легень;

– показання з боку ендопротеза: перелом як показання для протезування, цементне протезування та ревізійне протезування;

– клінічні дані щодо тяжкості інфекції: високий С-реактивний білок, висока бактеріальна інокуляція й наявність бактеріємії, спричиненої мікроорганізмами *S. aureus* та *Enterococci*.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 92 %, не погодилися — 4 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Успіх ДАЗІ залежить від численних факторів, пов'язаних із пацієнтом та імплантатом, зокрема клінічної картини, інтраопераційних варіантів, збудника та його чутливості до антибіотиків й антибактеріального режиму введення. Варто зазначити, що описані чинники, пов'язані з результатом лікування в деяких дослідженнях, не завжди підтверджені в інших роботах. Більшість фактів, пов'язаних з успішністю ДАЗІ, продемонстровані в ретроспективних дослідженнях, що тягне за собою високий ризик упередженості вибору. Отже, проспективне підтвердження критичне для більшості згаданих змінних, і в разі інтерпретації чинників ризику варто зважати на відмінності між пацієнтами. Крім того, успішність ДАЗІ залежить від визначення неефективності лікування й загальної тривалості спостереження, що також різняться у вибраних дослідженнях. Чинники, наявні в літературі, що збільшують шанси на успішність лікування, такі:

Заміна модульних компонентів

Бактеріальне навантаження, виявлене на поліетилені, вище, ніж навантаження на металевих компонентах протезів, імовірно, через його шорстку поверхню, що сприяє закріпленню бактерій [1]. Тому заміна модульних компонентів дасть змогу зменшити кількість біоплівки на сторонньому матеріалі. Ба більше, видалення модульних компонентів під час ДАЗІ (тобто головки стегнової кістки та/або поліетиленового компонента) забезпечить кращий доступ до капсули суглоба для радикального дебридменту. Tsang зі співавторами розглянули всі когортні дослідження, опубліковані в період між 1977 і 2015 роками щодо результатів ДАЗІ у разі ППІ кульшового суглоба. Показник успішності ДАЗІ в роботах, де всі пацієнти зазнавали модульної заміни компонентів, становив 73,9 % (471/637 осіб; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 70–77) порівняно з 60,7 % (245/404 осіб; 95 % ДІ: 56 до 65) у пацієнтів, яким зберегли модульні компоненти ($p < 0,0001$) [2]. Крім того, у дослідженні Grammatopoulos зі співавторами продемонстровано у групі з 82 гострих ППІ кульшового суглоба успішність лікування у 93,3 % випадків у разі заміни модульних компонентів проти 75,7 % під час збереження модульної складової ($p = 0,02$) [3]. Менша кількість робіт підтверджує те саме щодо гострих ППІ колінного суглоба [4, 5]. Сприятливий вплив заміни модульних компонентів також описано як незалежний передвісник успішності лікування у великих багатоцільових когортних дослідженнях, які оцінювали результат ДАЗІ в лікуванні ПІ кульшових та колінних суглобів, спричинених метицилінорезистентним і метицилліночутливим *S. aureus* ($n = 345$ співвідношення (HR): 0,65, $p < 0,026$) [6], стрептококами ($n = 462$, HR: 0,60, $p < 0,01$) [7] і пізніми гострими ППІ ($n = 340$, відношення шансів (ВШ): 0,35, $p = 0,02$).

Дослідження ДАЗІ протягом перших 7 днів після початку симптомів

Деякі дослідження показали, що тривалість симптомів набагато коротша в пацієнтів, яких успішно лікували ДАЗІ, ніж в осіб, у яких лікування не вдалося [8–13]. У більшості аналізів найбільша різниця між успіхом і невдачею була наявна, якщо за оптимальний термін відсічення симптомів визнавали тиждень [3, 10, 11, 14, 15]. Urish зі співавторами продемонстрували рівень успішності лікування 53,2 % у 216 пацієнтів із колінними ППІ, яким ДАЗІ проводили протягом одного тижня після виникнення симптомів. Додатковий багатофакторний аналіз у цьому дослідженні показав, що ймовірність ускладнення зростала, якщо ДАЗІ відтермінували до двох тижнів після виникнення симптомів (HR: 1,68), далі збільшуючи цей термін після чотирьох тижнів симптомів (HR: 2,34; p = 0,002) [14]. Grammatopoulos зі співавторами зафіксували ступінь успішності лікування 90,7 % у 82 випадках ППІ кульшового суглоба, коли ДАЗІ здійснювали протягом одного тижня після виникнення симптомів проти 75,0 % через тиждень (p = 0,05) [3]. Максимальна тривалість симптомів не була добре описана в усіх дослідженнях, а хронічні ППІ справді були додані в деякі з них [3, 10, 12, 14], тому корисний ефект дебридменту протягом першого тижня може бути переоцінений лише для гострих ППІ. Однак аналіз 110 пацієнтів, у яких симптоми тривали максимум 32 доби, дає такий самий висновок [8, 9]. Ці автори наголосили, що за кожен додатковий день відкладання ДАЗІ шанси на збереження імплантатів зменшувалися на 15,7 і 7,5 % для ППІ кульшового й колінного суглобів відповідно. У цьому дослідженні багатофакторний аналіз засвідчив, що виконання ДАЗІ протягом п'яти днів було незалежним передвісником успішного лікування з ВШ приблизно 0,05 як для кульшового, так і для колінного суглобів (95 % ДІ: 0,01–0,24). Ці показники підтверджують концепцію про те, що ДАЗІ варто проводити протягом першого тижня, щоб збільшити шанси на успішність лікування, але бажано виконати його якомога швидше.

Додавання ріфампіцину під час лікування стафілококових ППІ

У рандомізованому контрольованому дослідженні, яке виконали Zimmerli зі співавторами 1998 р., 24 пацієнти з ортопедичним імплантатом, інфікованим стафілококами, яким виконали дебридмент, були рандомізовані на антимікробну терапію комбінацією ципрофлоксацину/ріфампіцину або монотерапію ципрофлоксацином. Додавання рифампіцину до антибактеріальної терапії поліпшило успішність лікування з 58 до 100 % (p = 0,02) [16]. Хоч це порівняно невеликий розмір вибірки, він став фундаментом для додавання рифампіцину до антибактеріального режиму в разі стафілококових ППІ. Після цього користь рифампіцину було продемонстровано насамперед у спостережних дослідженнях [6, 17–19]. Під час проспективного аналізу 86 мономікробних стафілококових ППІ колінного суглоба, для лікування яких виконали відкритий дебридмент, терапія на основі рифампіцину мала на 40 % вищий рівень успіху, ніж інші схеми лікування (p = 0,01) [17]. Крім того, додавання рифампіцину виявилося сильним незалежним передвісником успішного лікування в багатофакторних аналізах [6, 20]. Найсприятливіший вплив рифампіцину було показаний у разі поєднання його з фторхінолоном, що можна пояснити ефективністю проти біоплівки та взаємодією ріфампіцину з іншими антибіотиками, але не з левофлоксацином, найпоширенішим фторхінолоном. У ретроспективному дослідженні грампозитивних інфекцій, у лікуванні яких застосували ДАЗІ, Tornero зі співавторами довели, що

рифампіцин, комібнований із лінезолідом, котримоксазолом або кліндаміцином (який, як відомо, має взаємодію з рифампіцином), був пов'язаний із вищою частотою ускладнень (27,8 %), ніж комбінація рифампіцину з левофлоксацином, ципрофлоксацином або амоксициліном (8,3 %; p = 0,026) [19]. Більшу ефективність комбінованої терапії фторхінолоном-рифампіцином порівняно з іншими антибіотичними схемами проілюстрували Puhto зі співавторами в аналізі 113 пацієнтів із гострими ППІ: на відміну від рифампіцин-ципрофлоксацину, HR неефективного лікування вищий у групі рифампіцин-інші антибіотики (HR: 6,0, 95 % ДІ: 1,5–2,88, p = 0,014) і навіть ще вищий у пацієнтів, яких лікували без рифампіцину (HR: 14,4, 95 % ДІ: 3,1–66,9, p < 0,01) [20]. Крім того, Senneville зі співавторами спостерігали те саме в 41 пацієнта з гострою ППІ, спричиненою *S. Aureus*, яким виконали ДАЗІ: успіх лікування становив 93,8 % у групі фторхінолон-рифампіцин, 66,7 % у групі рифампіцин та інші антибіотики й 57,1 % у схемах лікування без рифампіцину (p = 0,11) [21]. Загалом ці показники вказують на те, що додавання рифампіцину до режиму антибіотикотерапії, особливо разом із фторхінолоном, підвищує шанси на успішність лікування у разі гострих ППІ, під час лікування яких застосовано ДАЗІ.

Використання фторхінолону в разі грамнегативних ППІ

Захисний ефект від антибіотикотерапії фторхінолоном був зафіксований у двох проспективних та одному ретроспективному спостережних дослідженнях [19, 22, 23]. У проспективному аналізі у групі із 22 пацієнтів з ранніми ППІ, спричиненими грамнегативними бактеріями, використання фторхінолонів було пов'язано з меншою частотою ускладнень (7,1 %), ніж в інших антибіотичних схемах (37,5 %; p = 0,04) [19]. Крім того, у дослідженні 47 випадків лікування фторхінолоном чутливих до нього грамнегативних бацил привело до кращих результатів (p = 0,0009) і було незалежним передвісником успішності лікування (ВШ: 9,09; 95 % ДІ: 1,96–50; p = 0,005) [23]. Нарешті, великий ретроспективний багатоцільовий розгляд грамнегативних ППІ було проведено в 16 іспанських лікарнях, де ДАЗІ виконували у 72 % випадків (174/242 випадки) [22]. Загальний показник успішності ДАЗІ становив 68 % і збільшувався до 79 % у разі грамнегативних ППІ, які лікували ципрофлоксацином. Згідно з попередньою роботою, лікування ципрофлоксацином мало незалежний захисний ефект у багатофакторному аналізі (HR: 0,23; 95 % ДІ: 0,13–0,40; p < 0,001). У всіх цих дослідженнях не зіставляли оцінки схильності, щоб коригувати можливий упереджений вибір. Крім того, варто зазначити, що в більшості зазначених робіт пероральну терапію фторохінолонами порівнювали з пероральними β-лактамними антибіотиками. Ставлячи під сумнів переваги фторохінолонів, Grossi зі співавторами показали, що лікування високими дозами внутрішньовенних β-лактамних антибіотиків (окремо або з додаванням іншого антимікробного засобу) не поступається лікуванню фторохінолонами [24]. Хоч це дослідження мало досить невеликий розмір вибірки (n = 76) і включало як серію проведення ДАЗІ, так і поетапні ревізійні операції, воно дає деякі докази того, що альтернативні внутрішньовенні антибактеріальні режими та/або комбінована терапія можуть бути ефективні під час лікування фторохінолонами. Щоб підтвердити цю інформацію, потрібно більше досліджень.

Чинники, які послідовно подані в літературі як такі, що впливають на зменшення шансів на успіх лікування:

Пов'язані з пацієнтом

Їхню важливість під час лікування ППІ висвітлили McPherson зі співавторами, які оцінили медичний та імунний статус пацієнта, щоб спрогнозувати результат [25]. Проте цю систему класифікації не підтвердили великі групи пацієнтів, які зазнали ДАЗІ. В осіб, яким виконали ДАЗІ, у трьох великих когортних дослідженнях стрептококів, стафілококів і пізніх гострих ППІ виявили ревматоїдний артрит (РА) як важливий чинник ризику [6, 7]. Цей високий ризик ускладнення у хворих на РА зауважено й у менших дослідженнях [10, 26, 27]. Найбільш виражений ризик був у разі пізніх гострих ППІ із рівнем ускладнення 74 % у пацієнтів із РА проти 43 % в осіб без нього ($p < 0,001$); також було показано, що він є незалежним передвісником ускладнення в багатоваріантному аналізі з ВШ 5,1 (95 % ДІ 1,1–24,3, $p = 0,04$). Вік також незалежно від інших факторів пов'язаний із гіршим результатом, спостережуваним у нещодавній великій групі пізніх гострих ППІ, яка вказує, що пацієнти, старші за 80 років, мали набагато більший ризик ускладнень (ВШ: 2,6). Крім того, чітку кореляцію між ускладненнями лікування й віком описано й у групі ранніх ППІ [28]. Чоловіча стать [28], хронічна ниркова недостатність [7, 22, 29] і цироз печінки [29, 30] також були ідентифіковані як незалежні предиктори ускладнень у пацієнтів, яким виконали ДАЗІ. У пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) підвищений ризик ускладнень був лише в разі пізніх гострих ППІ. У цьому дослідженні ХОЗЛ не було суттєвим предиктором ускладнення в багатофакторному аналізі (ВШ: 2,9, 95 % ДІ: 0,99–8,68, $p < 0,05$).

Показання до ендопротезування

Попри те, що ендопротезування в разі переломів і ревізійні ендопротезування мають вищу схильність до інфекції [31–34], вони пов'язані також і з вищим ризиком неефективності лікування в разі гострих ППІ. Доведено, що перелом як показання до протезування, пов'язаний із невдалим результатом ДАЗІ у трьох дослідженнях ранньої гострої ПІС [28, 29, 35] і в одному пізньої гострої ППІ. За середньої частоти відмов, що на 20–30 % вища порівняно з остеоартритом, перелом як показання до протезування виявився незалежним предиктором невдалого лікування у двох випадках [29]. Те саме стосується й ревізійного ендопротезування порівняно з інфікованим первинним ендопротезуванням, яке має показник ускладнень, на 12–22 % вищий [29, 36]. Показано, що ревізійне ендопротезування — це незалежний предиктор ускладнення на початку гострої ПІС [29, 36]. Лише одна робота проінформувала про підвищений ризик ускладнень у разі застосування цементних протезів із ВШ 8,7 у багатовимірному аналізі [29].

Клінічна картина

Кілька чинників, які розглядають як параметри тяжкості інфекції, пов'язані з невдачею лікування, зокрема високий С-реактивний білок (СРБ) у клінічній картині [6, 23, 28, 29, 37], кількість/відсоток позитивних інтраопераційних культур, що мають бактеріальний інокулят [28, 29], і бактеріємію/сепсис [7, 28, 29, 38]. Більшість із цих факторів тісно пов'язані між собою. Коли йдеться про СРБ, середнє межове значення > 115 мг/л, пов'язане з підвищеною частотою ускладнень, залежить від типу інфекції (пізньої гострої або ранньої гострої). Прикметно, що пізні гострі/гематогенні інфекції пов'язані з гіршими результатами, ніж ранні гострі/постхірургічні інфекції, особливо коли інфекцію спричинив *S. aureus* [6, 15, 20, 37–41].

Збудники

У низці досліджень продемонстровано, що інфекція, спричинена *S. aureus*, пов'язана з підвищеним ризиком ускладнення [28, 36, 42, 43]. У великому ретроспективному огляді групи із 386 ранніх гострих ППІ, яке виконав Lowik зі співавторами, ускладнення становили на 17 % більше в разі інфекції, спричиненої *S. aureus*, ніж інші мікроорганізми (47,5 % проти 30,2 %, p < 0,001). Інфекція, спричинена *S. aureus*, також важливий чинник ризику ускладнення в разі пізніх гострих ППІ, що доводить ВШ 3,52 для *S. aureus* у багатовимірному аналізі. Інфікування метицилінорезистентними *S. aureus* (MRSA) було пов'язане з підвищеним ризиком ускладнення в роботі Cobo зі співавторами, але його не було продемонстровано як незалежний чинник у багатофакторному аналізі [40]. Справді, Lora-Tamayo зі співавторами наочно показали, що інфекції MRSA призводять до ускладнень так само часто, як метицилінорезистентний *S. aureus*, хоча час до ускладнення відрізняється [6]. Поряд із *S. aureus* погані результати були описані для ентерококових ППІ [43–46]. Tornero зі співавторами повідомили про ускладнення у 53 % серед 94 пацієнтів із ентерококовими ППІ, яким виконали ДАЗІ [45]. Субаналіз продемонстрував, що інфекція, спричинена *E. faecium*, дає гірший результат, ніж інфекція, спричинена *E. faecalis* (72 % проти 42 %, p < 0,04). Справді, два дослідження ідентифікували ентерококи як незалежний чинник ризику для ускладнення в разі гострих ППІ, які лікували за допомогою ДАЗІ [43].

Найліпше буде розробити шкалу клінічного ризику, що має найпотужніші чинники, пов'язані з ускладненнями під час лікування та його успішністю, щоб передбачити індивідуальні шанси на успіх. Однією з основних цілей оцінювання ризику було виявлення пацієнтів із високою можливістю ускладнень під час виконання ДАЗІ. Для найефективнішого клінічного використання ця шкала має переважно містити лише передопераційні змінні. Наразі лише дві статті описують оцінку ризику ускладнень для ранніх гострих ППІ (CRIME80-бали) [29] і пізніх гострих ППІ (CRIME80-бал). Це оцінювання ризику може допомогти прийняти клінічні рішення, вибрати альтернативний хірургічний підхід та/або посилити антимікробну схему лікування.

Автори: *Erik Hansen, Jay Shah*

ЗАПИТАННЯ 10: Чи впливає ДАЗІ на результат дальшого двоетапного ревізійного ендопротезування?

Рекомендація: Відповідь не визначено. На підставі наявних доказів невідомо, чи може попередній дебридмент, антибіотикотерапія та збереження імплантату негативно впливати на результат дальшого двоетапного ревізійного ендопротезування.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Є кілька варіантів хірургічного лікування ППІ, включно з іригацією й дебридментом (ІД) із модульною заміною компонентів та одно- або двоетапним ревізійним ендопротезуванням, яке залежить від низки чинників, зокрема хронізації

інфекції, чутливості до антибіотиків, індивідуальних особливостей пацієнта й досвіду хірурга. ІД — це приваблива стратегія в кількох обставинах, адже вона менш болісна для пацієнта й менш витратна для системи охорони здоров'я загалом. Проте відсоток невдач ІД великий, у середньому він становить 68 %. Після невдалих ІД для дальшого лікування часто рекомендують двоетапне ендопротезування. Залишається запитання, чи впливає негативно спроба ІД на результат дальшої двоетапної ревізії?

Останні дослідження на цю тему вказують, що невдача початкової ІД і модульної заміни компонентів призводить до вищих, ніж очікують, показників невдач після двоетапної ревізії. Sherrell зі співавторами провели багатоцентровий ретроспективний огляд ППІ колінного суглоба, яку лікували двоетапною процедурою після первинного лікування ІД [1]. З 83 колінних суглобів, у яких були іригація й дебридмент, у 28 (34 %) дальша двоетапна ревізія відбулася невдало, тому потрібна була повторна операція, щоб усунути стійку інфекцію. За наявними даними, не було відмінностей між успіхом і невдачею щодо віку, статі або оцінки за шкалою Американського товариства анестезіологів (ASA). Інше попереднє дослідження було ретроспективним оглядом 44 пацієнтів, які зазнали ІД у разі гострої інфекції колінних суглобів [2]. З 25 (57 %) пацієнтів, які зазнали невдачі після ІД, 19 зробили двоетапну ревізію, і лише в 11 із цих 19 пацієнтів (58 %) двоетапна ревізія була успішна. У нещодавньому ретроспективному огляді 184 ППІ Rajgopal зі співавторами повідомили про 23,86 % (21/88) невдалих результатів після двоетапної ревізії унаслідок ІД порівняно з 15,62 % (15/96) унаслідок безпосередньої двоетапної ревізії [3]. Успішність дальших двоетапних ревізій у всіх цих серіях нижча, ніж у попередньо опублікованих результатах, тому автори дійшли висновку, що інфекція стає більш укоріненою у м'яких тканинах і кістках.

Ще два нещодавні дослідження з цієї теми повідомляють про протилежні висновки, зокрема про те, що ІД перед двоетапною ревізією не збільшує ризику невдач. Brimmo зі співавторами використовували штатні клінічні бази даних штату Каліфорнія та штату Нью-Йорк, щоб ідентифікувати всіх пацієнтів із двоетапною ревізією після ТЕКС і порівняли показники невдач, визначені як наступні операції, спричинені інфекцією протягом чотирьох років, серед тих, кому робили й не робили попередньої іригації й дебридменту [4]. З 750 пацієнтів, яким робили двоетапну ревізію з 2005 до 2011 року, 57 (7,6 %) зазнали попередніх ІД. Після чотирьох років оцінений рівень невдач становив 8,7 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,9–16,9) у групі з попереднім ІД і 17,5 % (95% ДІ: 14,7–20,4) у групі без попереднього ІД. Після аналізу за статтю, расою, страхуванням, середнім доходом і супутніми захворюваннями коефіцієнт ризику для групи з невдалою ІД становив 0,49 (p = 0,122, 95 % ДІ: 0,20–1,20), що, як показують автори, свідчить про менший ризик невдачі, ніж у групі без попереднього ІД. Nodzo зі співавторами переглянули свій досвід лікування пацієнтів, які пройшли двоетапну ревізію в одному й тому самому клінічному центрі внаслідок ППІ у разі ТЕКС, зокрема 132 пацієнтів, яким не виконали ІД, і 45 пацієнтів, які мали попередню невдалу ІД [5]. Частота успішності між групами була схожа: 82,5 % і 82,2 % відповідно, а єдиною змінною, яку вони досліджували і яка знижувала ймовірність повторної операції, було використання понад 2 мг ванкоміцину у спейсері.

Як видно з наявної літератури, немає переконливих доказів, що ДАЗІ впливає на результат дальшої двоетапної ревізії. Усі статті повідомляли про невелику

кількість пацієнтів, які насправді мали двоетапну ревізію після невдалої ІД (n = 83, 25, 88, 57, 45), а отже, мала різниця в точності кодування або інтерпретації даних може потенційно вплинути на результати. Для тих, хто переконаний, що невдала ІД пов'язана зі зниженням рівня успішності дальшої двоетапної ревізії, варто зазначити, що це може бути пов'язане не з тим, що інфекція закріплюється в періартикулярній тканині, а може бути зумовлено вибором пацієнта або організму, тож ті особи, які через індивідуальні особливості не отримують користі від ІД, за своєю суттю мають вищий ризик невдалої дальшої двоетапної ревізії.

Автори: *Fabio Catani, Lazaros Poultsides, Henry Flores, Andrea Giorgini, Georgios K. Triantafyllopoulos, Arjun Saxena*

ЗАПИТАННЯ 11: Яким має бути обсяг дебридменту, антибіотикотерапії, іригації та збереження імплантату (ДАЗІ) в лікуванні пацієнтів із гострою перипротезною інфекцією суглоба після первинного ендопротезування попередньо до видалення компонентів?

Рекомендація: Після однієї невдалої процедури ДАЗІ потрібно розглянути можливість видалення компонентів.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 86 %, не погодилися — 13 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Більшість наявних досліджень обмежена їхнім ретроспективним аналізом, невеликими розмірами вибірки й недиференційованістю гострої післяопераційної ППІ та пізньої гематогенної ППІ. Більшість дослідників розглядали невдачу ДАЗІ як показання до інших заходів, а отже, більшість досліджень були обмежені одноразовим виконанням ДАЗІ. Дослідження, у яких виконували кілька ДАЗІ, давали обмежений опис їхньої методології щодо того, чому й коли виконано другу процедуру. Багаторазові ДАЗІ виконували лише в невеликій частині вибірки [1, 2].

У ретроспективному огляді Triantafyllopoulos зі співавторами розглянули доцільну кількість процедур ДАЗІ, які пацієнт має пройти до видалення ендопротеза. У цій ретроспективній серії зі 141 пацієнта, якому виконали ДАЗІ, щоб вилікувати глибоку перипротезну інфекцію після первинного або ревізійного ТЕКС або ТЕКшС, 19 пацієнтам зробили ДАЗІ кілька разів. З них 19 зазнали багаторазових (двох або трьох) процедур ДАЗІ, у 10 (52,6 %) імплантат зберегли, лікуючи інфекцію. Зі 122 пацієнтів, які пройшли одну процедуру ДАЗІ, у 78 (63,9 %) вдалося зберегти імплантат унаслідок лікування інфекції. У всіх невдалих випадках видалили протез і виконали двоетапну ревізію. Різниця в частоті невдач між тими, кому зробили багаторазові ДАЗІ, і тими, хто зазнав однієї такої процедури, не була статистично значуща. Це дослідження обмежували кілька чинників. Автори залучили до дослідження як первинні, так і ревізійні операції, а також вивчали гетерогенну суміш даних щодо гострих післяопераційних ПІС і пізніх гематогенних ПІС. У дослідженні також не надано чіткого протоколу, згідно з яким пацієнти проходили повторну процедуру ДАЗІ або іншу процедуру. Ба більше, не було протоколу, згідно з яким пацієнти зазнали додаткової процедури ДАЗІ, або

будь-яких інших даних щодо часу проведення процедури. Пацієнти, яким другу ДАЗІ виконали більш ніж через 20 діб після першої, мали на 97,4 % менше шансів досягти успіху, ніж пацієнти, які зазнали другої процедури менш ніж через 20 діб після першої [3].

У багатоцентровому ретроспективному аналізі Urish зі співавторами продемонстрували, що 109 із 216 пацієнтів, які зазнали ДАЗІ після ТЕКС, потребували додаткової процедури [4]. Зі 109 випадків невдач у 59 зробили повторну процедуру ДАЗІ. Зрештою, у пацієнтів, у яких перша ДАЗІ не мала бажаного результату, лише 28,4 % отримали цю процедуру як кінцеву, тобто, дальші іригація й дебридмент були невдалі в понад 70 % випадків.

В іншому ретроспективному дослідженні порівнювали 64 пацієнтів, які зазнали ДАЗІ (n = 39), і тих, кому виконали двоетапну ревізію (n = 25) протягом трьох місяців після ТЕКС. З-поміж 39 пацієнтів, яким виконали ДАЗІ, було 24 випадків невдачі (61,5 %), і ці 24 пацієнти пройшли повторну процедуру ДАЗІ [5]. Усі 24 процедури ДАЗІ не дали змогу вилікувати інфекцію [5]. Пацієнти, яким виконали ДАЗІ, зазнали в середньому 3,2 додаткової хірургічної процедури (діапазон: 1–6), тоді як пацієнти, яким виконали двоетапну ревізію, зазнали в середньому 2,2 хірургічної процедури (діапазон: 2–4). Дальше дослідження Vilchez зі співавторами 53 пацієнтів із ТЕКС та ТЕКшС з наявністю ППІ, яку лікували процедурою ДАЗІ, показало, що потреба у вторинному ДАЗІ є прогностичним чинником невдачі [6].

Згідно з літературою, друга процедура ДАЗІ має, у кращому разі, шанси на успіх, еквівалентні до першої процедури ДАЗІ. Щоб уникнути додаткових хірургічних процедур, після первинної процедури ДАЗІ варто розглянути можливість видалити ендопротез.

Автори: *Jamie Lora-Tamayo, David Warren, Mikel Mancheno-Losa, Marius Arndt, Christian Lausmann, Marius Arndt*

ЗАПИТАННЯ 12: Яка оптимальна тривалість лікування антибіотиками після дебридменту, антибіотиків та збереження імплантату (ДАЗІ) в разі гострих перипротезних інфекціях суглоба (ППІ)?

Рекомендація: Оптимальна тривалість лікування антибіотиками після ДАЗІ залишається відносно невідомою, адже є велика розбіжність щодо тривалості, дози та призначення лікування. Зазвичай мінімум 6 тижнів антибіотикотерапії достатньо в більшості випадків перипротезних інфекцій суглоба в разі хірургічного лікування ДАЗІ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Гострі ППІ можна лікувати процедурою ДАЗІ [1, 2]. Водночас антимікробну терапію виконують у великих дозах упродовж післяопераційного періоду. Середній показник успішності ДАЗІ в разі лікування гострих ППІ варіюється від

34,8 до 100 % [3–23]. Проте жоден з опублікованих звітів безпосередньо не порівнює результатів ДАЗІ з тривалістю лікування антибіотиками.

Крім того, подробиць лікування антибіотиками, зокрема способу введення, дози та тривалості терапії, немає. У двох дослідженнях надано інформацію про те, що пацієнти в когорті, які зазнали ДАЗІ, отримували щонайменше шість тижнів — у середньому сім тижнів (діапазон від 3 до 39 тижнів) — антимікробної терапії [9, 10]. Більшість досліджень, які повідомляли про результати ДАЗІ [3, 5, 7, 13–18], використовували схему лікування антибіотиками, що ґрунтується на алгоритмі, який запропонували Zimmerli зі співавторами [1]. Схема передбачає 7–14 днів внутрішньовенного введення антибіотиків, після чого від 3 до 6 місяців пероральних антибіотиків з активністю проти бактерій у біоплівці (наприклад ципрофлоксацин, допоміжна терапія рифампіцином).

У чотирьох дослідженнях повідомляли, що внутрішньовенний антибіотик застосовували у групі пацієнтів із допоміжними пероральними антибіотиками або без них упродовж курсу лікування — у середньому 6 тижнів [8, 12, 19, 24]. Одне дослідження виявило, що пацієнти отримували пероральні антибіотики після процедури ДАЗІ тривалістю від 6 тижнів до лікування протягом усього життя [2]. В решті 11 досліджень описували комбінацію внутрішньовенного введення з дальшою пероральною антибіотикотерапією. У цих дослідженнях середня тривалість внутрішньовенної антибактеріальної терапії становила 6 тижнів, а в семи дослідженнях, які повідомляли про тривалість уживання пероральних антибіотиків, медіана становила 16 тижнів (від 9 тижнів до довічно).

Є велика різниця у тривалості лікування, способу введення й типу антимікробної терапії, що її вибирають для пацієнтів, яким зроблено ДАЗІ. Неоднорідність у літературі та клінічній практиці може виникнути внаслідок того, що немає достовірних клінічних або біологічних параметрів, які дають змогу клініцистам оцінювати реакцію на лікування, а отже, визначати оптимальну тривалість антимікробної терапії [25]. У літературі є слабкі підтвердження того, що після «критичного» періоду антимікробної терапії її дальше подовження не приводить до ліпшого результату. Фактично деякі дослідники стверджували, що тривалість антимікробної терапії не впливає на результат лікування ППІ у пацієнтів, яким зроблено ДАЗІ [26]. Натомість інші дослідники вважають, що тривала антимікробна терапія частіше призводить до маскування інфекції й затриманого виявлення невдачі в лікуванні [26, 27].

Є небагато літератури щодо оптимального способу введення антибіотиків. Більшість лікарів рекомендувала пацієнтам, яким виконали ДАЗІ, отримувати внутрішньовенні антимікробні засоби принаймні на початковому етапі. В одному спостережному нерандомізованому порівняльному дослідженні автори дійшли висновку, що єдиним фактором, пов'язаним із невдачею, є вибір пероральних антибіотиків, а не тривалість лікування [4]. Більшість досліджень, які підтримують використання антибіотикотерапії від шести до восьми тижнів, свідчать про те, що оптимальна схема — це вживання внутрішньовенних антибіотиків протягом двох тижнів із наступними 4–6 тижнями пероральних антибіотиків [27–34].

Є три спостережні нерандомізовані порівняльні дослідження, які не показують відмінностей в успішності ДАЗІ у разі тривалого або короткого курсу антимікробних препаратів. У дослідженні Bernard зі співавторами, що включало когорту з 60 пацієнтів, яким виконали ДАЗІ, показник успіху серед пацієнтів,

що отримували антимікробні препарати протягом шести тижнів, не був нижчий, ніж у пацієнтів, які отримували лікування протягом 12 тижнів [35]. У 2012 році Puhto зі співавторами попередньо порівняли 50 пацієнтів із ППІ, яких лікували протягом 8 тижнів, і 72 пацієнтів, які отримували три (інфекція кульшового суглоба) або шість (інфекція колінного суглоба) місяців лікування; унаслідок цього дослідники отримали подібні показники успіху (63 % проти 67 % в аналітичному аналізі та 89 % проти 87 % в аналізі за протоколом) [36]. Зовсім нещодавно Chaussade зі співавторами проаналізували 87 епізодів ППІ, у яких виконали ДАЗІ, з аналогічними показниками успішності лікування протягом 6 або 12 тижнів [37]. Три дослідження включали колінні й кульшові суглоби та всі типи організмів із переважанням стафілококів і різний режим антибіотикотерапії.

В одному рандомізованому багатоцентровому дослідженні порівняли 8-тижневий курс левофлоксацину з рифампіцином із тривалішим курсом, три місяці пероральної терапії для ППІ кульшового суглоба й шість місяців терапії стафілококової ППІ колінного суглоба, до якої застосовували ДАЗІ [38]. Хоч кількість досліджених пацієнтів була низька, гіпотеза про неефективність 8-тижневого курсу була доведена в аналізі лікування (успішність 73 % проти 58 % для короткого курсу та групи з тривалим курсом відповідно; n = 66), тенденцію до низької ефективності виявлено в аналізі згідно з протоколом (успішність лікування 92 % і 95 %; n = 44) [38]. Ми нетерпляче чекаємо результатів дослідження DATIPO, французького багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження, яке ще триває, у якому порівняно 6 тижнів і 12 тижнів антимікробної терапії для пацієнтів із ПІС, які проходять хірургічне лікування, включно з ДАЗІ.

Доки ми очікуємо на результати досліджень високого рівня, на підставі оцінки наявної літератури можна зробити висновок про те, що від шести до восьми тижнів антимікробної терапії становлять чинний стандарт для пацієнтів, яким виконали ДАЗІ. Є менше даних щодо оптимального способу введення антибіотиків, причому в більшості досліджень зазначено, що початкове лікування мають здійснювати внутрішньовенно. Згідно з дослідженнями, антибіотики, спрямовані на біоплівку, як-от рифампіцин, також мають бути частиною алгоритму лікування.

Автори: *Camelia Marculescu, Silvano Esposito*

ЗАПИТАННЯ 13: Яка найефективніша комбінація антибіотиків у лікуванні гострих ППІ, спричинених метицилінорезистентним Staphylococcus aureus (MRSA), після застосування ДАЗІ?

Рекомендація: Ми рекомендуємо комбінацію парентерального антибіотика й перорального рифампіцину протягом одного-шести тижнів, а потім рифампіцин і додатковий пероральний препарат із високою біодоступністю протягом додаткових 3 місяців залежно від профілю чутливості MRSA, стерпності пацієнта й побічних ефектів.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 88 %, не погодилися — 10 %, утрималися — 2 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Лікування ППІ, спричиненої метицилінорезистентним золотавим стафілококом (MRSA), яке відбувалося за допомогою ДАЗІ, залишається складним завданням. Ідеальної комбінації антимікробної терапії не встановлено. Лікування має враховувати антимікробну сприйнятливість MRSA й бути відповідно скориговане. Якщо це можливо, варто використовувати комбінації на основі рифампіцину, однак рифампіцин сам собою ніколи не потрібно використовувати через швидкий розвиток резистентності. Показано, що схеми комбінованої терапії на основі рифампіцину ефективні в ерадикації стафілококових організмів і лікуванні ППІ. Широко використовуваний алгоритм Zimmerli й рекомендації Інституту інфекційних хвороб Америки (IDSA) включають комбінацію хінолону-рифампіцину для чутливих штамів *Staphylococcus aureus* і в них повідомляють про 70–100 % успішності лікування [1–3]. Тривалість антимікробної терапії ППІ у разі ДАЗІ не була чітко встановлена. Ми рекомендуємо від двох до шести тижнів парентеральної антимікробної терапії в комбінації з рифампіцином 300-450 мг перорально два рази на день, потім рифампіцин і сприйнятливий пероральний препарат-компаньйон (наприклад триметоприм-сульфаметоксазол, ципрофлоксацин або левофлоксацин, тетрациклін, фузидова кислота) залежно від індивідуальної стерпності, побічних ефектів та антимікробної чутливості [1, 4, 5]. Деякі біологічно доступні препарати, як-от фторхінолони, рифампіцин, лінезолід і триметоприм-сульфаметоксазол, досягають у кістках рівнів, що перевищують мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК) для більшості організмів [6].

Zimmerli зі співавторами запропонували тривалість терапії три місяці для випадків ППІ ТЕКшС та шість місяців для ППІ ТЕКС [1, 3]. Також дослідили коротші курси терапії в разі ППІ (6 проти 12 тижнів) у пацієнтів, яким виконали ДАЗІ. Однак у дослідженні Chaussade зі співавторами наявність MRSA, що становила лише 13,8 % інфекцій, була пов'язана з нижчим позитивним результатом (ремісія в 41,7 % проти 73,3 % для інших патогенів) [7]. Хронічне пероральне лікування триметоприм-сульфаметоксазолом, міноцикліном або доксицикліном на основі сприйнятливості й індивідуальних побічних ефектах та стерпності можна розглядати після зазначених схем, і його мають використовувати для пацієнтів, яким не підходить дальше хірургічне лікування або вони відмовляються від нього. Тривалість хронічної пероральної терапії залишається невизначеною.

Наявні рекомендації Інституту інфекційних хвороб Америки (IDSA) рекомендують ванкоміцин як первинний парентеральний засіб для лікування інфекцій, спричинених MRSA, однак у його корисності сумнівалися через більшу кількість повідомлень про гетерогенну резистентність, невдачу лікування й нефротоксичність. Ванкоміцин не бактерицидний проти субпопуляції малих колоній (СМК) MRSA. В експериментах зі змішаними популяціями Lenhard зі співавторами нещодавно продемонстрували, що ванкоміцин добре працює, якщо зростає субпопуляція малих колоній [6]. Отже, лікарі мають враховувати схеми комбінування глікопептидів або альтернативні антимікробні засоби в пацієнтів із тяжкими персистивними інфекціями MRSA, у яких фенотип малих колоній може бути важливий.

Аналізи in vitro ідентифікували фторхінолони й оритаванцин як засіб збереження високих рівнів ванкоміцину in vitro проти СМК та β-лактамних комбінацій із даптоміцином, які можуть бути новим варіантом у боротьбі з малими

колоніями [8, 9, 10]. Хоч оптимальне лікування інфекцій, спричинених стафілококовим СМК, невідоме, комбінована терапія, що включає рифампіцин або оритаванцин, виявляється особливо ефективною в ліквідації внутрішньоклітинних варіантів малих колоній [11].

Автори: *Jean Yombi, Marjan Wouthuyzen-Bakker*

ЗАПИТАННЯ 14: Яку антибіотикотерапію (агент, спосіб введення, доза та тривалість) рекомендують застосовувати в разі гострих грамнегативних перипротезних інфекцій суглоба (ППІ), які лікують, застосовуючи ДАЗІ?

Рекомендація: Після хірургічного втручання (ДАЗІ) пацієнти з гострими грамнегативними ППІ також мають отримувати антибіотикотерапію протягом 6–12 тижнів залежно від типу збудника. У разі лікування фторхінолонами як антибіотик рекомендують фторхінолон.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 83 %, не погодилися — 11 %, утрималися — 6 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

За останні десятиліття зросла кількість ППІ, спричинених грамнегативними організмами, включно із грамнегативними організмами, резистентними до багатьох препаратів [1]. Було опубліковано кілька досліджень щодо лікування цих інфекцій антибіотиками в пацієнтів, яким виконали ДАЗІ [2–8]. Були здійснені дослідження, що демонструють кращий антибіотик для лікування цих інфекцій, але небагато з них описують бажаний шлях, дозування та тривалість лікування антибіотиками.

Антібіотики для лікування грамнегативної ППІ у разі лікування ДАЗІ

Rodriguez-Pardo зі співавторами здійснили ретроспективний аналіз 242 випадків грамнегативної ППІ (ГН ППІ), включно зі 174 випадками (72 %), у яких виконали ДАЗІ [2]. Дослідження продемонструвало, що використання фторхінолонів (у цьому дослідженні ципрофлоксацин) було пов'язане з найвищим рівнем успішності лікування 79 % (98 із 124), тоді як рівень успішності в решти пацієнтів, яких лікували відповідно до інших антибактеріальних схем (наприклад β – лактамом або котримоксазолом), був лише 40 % (20 із 49). Крім того, лікування ципрофлоксацином виявило незалежний захисний ефект у профілактиці дальшої невдачі в багатофакторному аналізі (скоригований коефіцієнт ризику (СКР): 0,23; $p < 0,001$). Додатково до застосування фторхінолонів останнє дослідження також сприяло застосуванню комбінованої терапії, оскільки β-лактамний антибіотик разом із фторхінолоном або аміноглікозидом показав тенденцію до кращого результату (СКР: 0,42, $p < 0,07$). Пацієнти, залучені до дослідження, переважно були інфіковані *Enterobacteriaceae spp.* (78 %) і *Pseudomonas spp.* (20 %). За результатами дослідження не вдалося дійти висновків про те, які ППІ отримали більше результату від комбінованої терапії. Були здійснені кілька інших менших досліджень, що підтверджують ефект фторхінолонів. Aboltins зі співавторами [3] вивчали результати 17 пацієнтів із ранніми ГН ППІ, переважно полімікробними

за походженням (76 %) і здебільшого за участю *Enterobacteriaceae spp.* (94 %). Усіх цих пацієнтів спочатку лікували β-лактамними антибіотиками внутрішньовенно, а 14 пацієнтів потім отримували ципрофлоксацин перорально. Лікування виявилося невдалим у двох пацієнтів, які не отримували ципрофлоксацину (середній період спостереження — 28 місяців). Тільки одна з цих невдач була спричинена рецидивом грамнегативної інфекції, що свідчить про 100 % (14/14) успішне лікування в разі застосування ципрофлоксацину проти 66 % (2/3) у разі застосування іншого перорального антибактеріального режиму (у цих випадках — амоксицилін/клавуланова кислота). Дослідження Jaen зі співавторами (n = 47) і Tornero зі співавторами (n = 21), у яких грамнегативні ППІ лікували, застосовуючи ДАЗІ, також продемонстрували, що використання фторхінолонів у випадках із чутливими грамнегативними збудниками було єдиним фактором, пов'язаним з успішністю лікування в однофакторному аналізі [4, 7, 8].

Нещодавно Grossi зі співавторами [9] продемонстрували в дослідженні 76 випадків грамнегативних ППІ, що результат лікування внутрішньовенними β-лактамними антибіотиками (окремо або в комбінації з іншим антимікробним засобом) протягом усього періоду лікування (у середньому — три місяці) був подібний до використання перорального хінолону (рівень невдач — 16,7 % проти 22,4 %, p = 0,75). Хоч у дослідження Grossi зі співавторами включили як хірургічну стратегію ДАЗІ й ревізії, результат залишався незмінним після стратифікації згідно з хірургічною процедурою, яка свідчить, що внутрішньовенно антибактеріальні схеми та/або комбінована терапія можуть бути ефективні так само, як і лікування фторхінолонами.

Використання альтернативних пероральних схем, відмінних від β-лактаму, як-от котримоксазолу, мало вивчене щодо застосування в разі ППІ і потребує дальшого дослідження.

Є небагато даних про те, як лікувати грамнегативні мультирезистентні ППІ, але були опубліковані розширені огляди й експертні висновки, що демонструють ефективність карбапенемів, поєднаних із тигецикліном, колістином або фосфоміцином, коли ми маємо справу з чутливим мікроорганізмом [10–13]. Інше питання, яке порушувало в цьому консенсусі, стосується докладного опису ефективності тигецикліну й фосфоміцину окремо або разом із β-лактамом у лікуванні ППІ. Припускають, що тигециклін або фосфоміцин можна розглядати як частину комбінованого режиму для лікування мультирезистентних грамнегативних ППІ, коли ми маємо справу з чутливим мікроорганізмом. Крім того, повідомляли про користь додавання колістину до β-лактаму в лікуванні мультирезистентних кістково-суглобових інфекцій, що демонструє вищу швидкість лікування під час комбінованої терапії [14, 15].

Тривалість лікування, засоби й дозування в разі грамнегативних ППІ, якщо застосували ДАЗІ

У таблиці 1 показано тривалість лікування й частоту невдач у згаданих дослідженнях.

Таблиця 1. Огляд тривалості лікування й результатів у разі грамнегативних ППІ, які лікували виключно ДАЗІ

Автор, рік	Пацієнти (кількість)	В/в (дні)	Орально (дні)	Загалом (дні)	Невдачі, %
Tornero зі співавторами, 2016 [4]	21	8	69	ND	14
Grossi зі співавторами, 2016 [9]	35	36	ND	90	23
Jaén зі співавторами, 2012 [8]	47	14	64	ND	26
Rodriguez-Pardo зі співавторами, 2011 [2]	174	14	58	ND	32
Zmistowski зі співавторами, 2011 [5]	10	ND	ND	ND	30
Aboltins зі співавторами, 2011 [3]	17	40 (9–79)	365 (30–1 678)	ND	6
Hsieh зі співавторами, 2009 [6]	27	38 (24–52)	49 (28–92)	ND	27

Чи була коротка або довга тривалість лікування пов'язана з відповідно менш або більш високим успіхом лікування, у більшості досліджень не описано. Тільки Jaen зі співавторами оцінювали різницю в результатах лікування між пацієнтами, які отримували внутрішньовенне лікування більше або менше ніж 14 днів, і пероральну антибіотикотерапію більше або менше ніж 64 дні, і не продемонстрували відмінностей у результатах [8]. Хоч дослідження мали рівну успішність 6–8-тижневого лікування антибіотиками порівняно зі стандартним 12-тижневим лікуванням [16–20], вони переважно стосувалися стафілококів, чутливих до рифампіцину, і не можуть бути екстрапольовані на грамнегативні ППІ. З цієї причини ми все одно рекомендуємо тривалість лікування від 6 до 12 тижнів (зокрема від одного до двох тижнів лікування внутрішньовенно), особливо в разі ципрофлоксацинорезистентних грамнегативних ППІ. Якщо показаний β-лактам, його варто вводити внутрішньовенно впродовж усього періоду лікування.

Жодні дослідження не оцінювали дозування антибіотиків і його вплив на результат. Ми пропонуємо рекомендації, подані в таблиці 2.

Таблиця 2. Пропонований режим антибіотиків для грамнегативних ППІ, лікованих ДАЗІ

Мікроорганізм 1	В/в	Орально
Enterobacteriacae, ципрофлоксациночутливий	Цефтріаксон 2,0, 4 р/д ± ципрофлоксацин 400 мг 3 р/д	Ципрофлоксацин 750 мг 2 р/д
Pseudomonas spp, ципрофлоксациночутливий	Цефепім 2,0 3 р/д або меропенем 2,0 3 р/д або цефтазидим 2,0 3 р/д або піперацилін-тазобактам 4 гр 4 р/д ± ципрофлоксацин 400 мг 3 р/д або тобраміцин мг/кг 4 р/д	Ципрофлоксацин 750 мг 2 р/д
Enterobacteriacae, ципрофлоксацинорезистентний	Цефтріаксон 2,0, 4 р/д ± тобраміцин мг/кг 4 р/д	В/в β-лактамні антибіотики протягом усього терміну лікування. Можлива альтернатива — котримоксазол 960 мг 3 р/д
Pseudomonas spp, ципрофлоксацинорезистентний	Цефепім 2,0 3 р/д або меропенем 2,0 3 р/д або цефтазидим 2,0 3 р/д або піперацилін-тазобактам 4 гр 4 р/д ± тобраміцин мг/кг 4 р/д або колістин 3 млн ОД 3 р/д або фосфоміцин 2–4 гр 4 р/д	В/в антибіотики протягом усього терміну лікування.

5.3. Одноетапне ревізійне ендопротезування

Автори: *Navin Fernando, Pedro Foguet, Robert Molloy, Michael A Mont, Nipun Sodhi, Ariel Saldaca*

ЗАПИТАННЯ 1: Які потенційні переваги одноетапного ендопротезування?

Рекомендація: Потенційні переваги одноетапного ендопротезування множинні, включно зі зниженням хірургічної захворюваності та смертності, більш раннім відновленням функції, зниженням витрат на лікування та глобальними економічними витратами, а також покращенням якості життя.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 3 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Хоч було здійснено кілька досліджень, які оцінюють ефективність одноетапного або двоетапного ендопротезування в лікуванні перипротезної інфекції суглоба (ППІ) [1–13], більшість із них продемонстрували меншу частоту рецидивів інфекції після двоетапного реендопротезування порівняно з одноетапним реендопротезуванням, хоч порівняльну цінність цих результатів важко інтерпретувати з огляду на розбіжності в супутніх захворюваннях пацієнтів, профілях бактерій, протоколах лікування й відхиленнях у визначеннях ППІ, клінічного успіху й невдачі.

У Північній Америці лікування ППІ із використанням двоетапної процедури залишається найбільш використовуваним та описаним методом у літературі [14–16]. Однак немає чітких доказів, які свідчать про перевагу двоетапної ревізії над одноетапною з погляду успішності, викорінення інфекції або задоволеності пацієнтів [1–11, 13, 16–18]. Крім того, одноетапна ревізія продемонструвала численні переваги в кількох прогностичних і наглядових дослідженнях, особливо в європейській літературі [1–13].

Залежно від часу дослідження та спостереження одноетапні процедури продемонстрували успішність у діапазоні від 75 до 95 % [1–5, 7–13, 17–19]. Це можна порівняти із зареєстрованими показниками реінфекції після двоетапних ревізій між 9 і 20 % випадків [20]. Крім того, за належного виконання одноетапна ревізія може запобігти захворюваності, пов'язаній із кількома операціями, водночас забезпечуючи переваги внаслідок скорочення загальної тривалості перебування, загальної вартості й більш ранньої функційної реабілітації [19, 20]. Інші переваги передбачають зниження тривалості післяопераційної системної антибактеріальної терапії й системних побічних ефектів від антибіотиків [19, 20].

Хоч це продемонструвало успіх одноетапних ревізій, украй важливо визнати, що така процедура залежить від чітких критеріїв добору пацієнтів і конкретних протоколів оперативного планування. Наприклад, передопераційна ідентифікація збудника в синовіальній рідині є передумовою, щоб визначити конкретний місцевий і системний режим антибіотикотерапії [3, 6, 10, 11, 19]. Крім того, не можуть бути кандидатами на одноетапну ревізію пацієнти з неясним збудником

або браком сприйнятливості до наявних антибіотиків, а також пацієнти з численними інфекціями [20].

Додатково до чітких критеріїв добору пацієнтів важливими для успіху є кілька ретельних внутрішньоопераційних кроків, зокрема агресивне оброблення м'яких тканин, ретельне видалення попереднього ендопротеза й цементного матеріалу, використання цементу з антибіотиком для реімплантації, а також конкретні післяопераційні схеми антибіотиків [19]. У систематичному огляді, що порівнює одно- та двоетапне реендопротезування, повідомляли про чудові результати одноетапних ревізій, виконаних у цій селективній групі пацієнтів [21].

Два останні метааналізи, у яких порівнювали результати одноетапного та двоетапного реендопротезування в пацієнтів, у яких виявили рецидив інфекції після того, як відбулося реендопротезування кульшового [22] або колінного суглоба [23], продемонстрували статистично еквівалентну швидкість реінфекції для обох протоколів. Проте ці дані були обмежені якістю досліджень, залучених до метааналізу, а також відносною мізерністю досліджень, які оцінюють одноетапні протоколи порівняно із двоетапним рендопротезуванням.

Wolf зі співавторами використали модель Маркова, щоб довести можливу перевагу в лікуванні, якщо застосовувати одноетапне реендопротезування, а не двоетапний протокол, щодо пов'язаної зі здоров'ям якістю життя, попри об'єктивне зниження рецидивної інфекції в разі використання двоетапного протоколу [24]. Хоч збільшення смертності в разі двоетапного протоколу надавало найпередбаченішу перевагу одноетапному реендопротезуванню в цьому дослідженні, відмова від реімплантації в деяких випадках, час між процедурами і триваліше повне відновлення також сприяли перевазі одноетапного протоколу. Хоч ми маємо численні проблеми з адекватним рандомізованим контрольованим дослідженням, важливі розбіжності з цієї теми, імовірно, залишаться доти, доки таке дослідження не буде виконане.

З огляду на наявні дані, одноетапні процедури реендопротезування можуть бути використані як альтернатива двоетапним ревізіям у разі лікування ППІ із таким самим успіхом. Однак це не може бути адекватним варіантом для всіх пацієнтів з інфікованим протезом. Ретельне оперативне планування й хірургічна техніка важливі для досягнення відмінних результатів. Щоб визначити переваги одно- або двоетапного підходу до ревізійного ендопротезування в разі ППІ, потрібні майбутні перспективні рандомізовані, адекватно розраховані й переважно багатоцентрові дослідження. Цілком імовірно, що помітні розбіжності з цієї теми, найімовірніше, залишаться доти, доки такі докази не стануть доступні.

Автори: *Peter Keogh, Andrew Toms, Akos Zahar, Fares Haddad, Shengjie Guo, S. McHale*

ЗАПИТАННЯ 2: Які показання та протипоказання до одноетапного ревізійного ендопротезування в разі лікування хронічної перипротезної інфекції суглоба (ППІ)?

Рекомендація: Одноетапне ревізійне ендопротезування — життєздатний варіант у лікуванні хронічних перипротезних інфекцій суглоба (ППІ). У пацієнтів з ознаками системного сепсису, численними супутніми захворюваннями, інфекціями, спричиненими резистентними мікроорганізмами або з невизначеним збудником,

з поганим станом м'яких тканин, що вкривають суглоб, одноетапне ревізійне ендопротезування може бути не кращим варіантом.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 5 %, утрималися — 2 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Свідченням кращої практики в досягненні контролю над ППІ є дедалі більша популярність одноетапного ревізійного ендопротезування. Ця популярність переважно зумовлена низкою досліджень, у яких ідеться про такі самі результати [1, 2], а то й ліпші [3], коли застосовано одноетапну ревізію порівняно із двоетапним ревізійним ендопротезуванням, а також про можливе зниження захворюваності, смертності й соціально-економічного тягаря в таких пацієнтів [4–6]. Відмінні результати безрецидивного виживання ендопротезів описані в літературі, особливо в тих випадках, коли дотримуються чітких критеріїв добору пацієнтів. Haddad зі співавторами [3] 2015 року повідомили, що їхня серія із 28 ретельно дібраних пацієнтів, яким виконали одноетапне ревізійне ендопротезування у зв'язку із хронічно інфікованим ендопротезом колінного суглоба, мало 0 % повторної інфекції протягом як мінімум 3 років спостереження. Їхня група пацієнтів точно відповідала соматичним, місцевим і мікробіологічним критеріям, запропонованим у цьому оновленому консенсусному документі. Більш ранні результати Oussedik зі співавторами ще 2010 року повідомляли про аналогічну успішність безрецидивної виживаності одноетапного ендопротезування в пацієнтів із кульшовим суглобом за наявності чіткого протоколу добору пацієнтів [7].

Попри ці вищезазначені дослідження, як і раніше, залишається нестача високоякісної літератури, присвяченої предмету. Отже, не маючи опублікованих рандомізованих контрольованих досліджень, більшості висновків ми дійшли з комбінації ретроспективних і проспективних когортних досліджень та їхніх систематичних оглядів.

Ранній досвід одноетапного ревізійного ендопротезування був отриманий від Buchholz зі співавторами [8], які 1981 року повідомили про загальну успішність у 77 % у великій серії із 583 пацієнтів. У цьому дослідженні мікробіологічний профіль, мабуть, відіграв важливу роль у результатах, водночас полімікробні інфекції й атипові та грамнегативні організми були пов'язані з вищою частотою невдач. Ці результати пізніше відтворили Jackson зі співавторами [9] у своєму огляді літератури 2000 року, де вони дійшли висновку, що додатково до зазначених чинників інфекцію спричинив MRSA/MRSE, що також було пов'язане з поганими результатами. Однак важливо зауважити, що, попри ці повідомлення, дані з ENDO-Klinik, де виконують багато одноетапних процедур (85 % від усієї септичної ревізії), не враховують такі фактори, як абсолютні протипоказання до одноетапної хірургії, і надають багатонадійні довгострокові спостереження [10].

Про чудові результати також зазначали в низці серій із виживаністю ендопротезів від 92 % до 100 % без рецидиву інфекції, коли мікробіологічна чутливість до антибіотиків була встановлена дооперацій но [3, 10–12]. Хоч у важливості визначеної мікробіологічної чутливості до антибіотиків останнім часом також сумніваються в одному або кількох дослідженнях [13–15], Buchholz зі співавторами зауважили кращі результати у випадках із невизначеною культурою

бактерій — критерій, який раніше вважали абсолютним протипоказанням для одноетапної стратегії. Lange зі співавторами у своїй серії із 56 пацієнтів повідомили про 91 % випадків без рецидиву інфекції, хоч 15 пацієнтів були з невизначеними тканинними культурами. Ба більше, у їхній серії тільки в одному із п'яти випадків невдач зафіксовано невизначену культуру [13]. Отже, можна припустити, що брак передопераційної мікробіологічної діагностики можна розглядати як відносне, а не абсолютне протипоказання для одноетапного ендопротезування. Загальний соматичний статус пацієнта й місцеві фактори також були зазначені як важливі детермінанти для результатів ревізійного ендопротезування. Goksan зі співавторами 1992 року, досліджуючи невелику когорту з 18 випадків, повідомляли про ступінь успішності в 94 % на прикладі колінного суглоба; критерієм успішності в тому дослідженні вважали викорінення інфекції. Профіль стану пацієнтів у цій серії відповідав деяким критеріям показань, пізніше визначеним Міжнародною погоджувальною конференцією з ППІ 2013 року, включно із браком системного сепсису та грубого запалення місцевих тканин. З двох зареєстрованих випадків невдачі обидва пацієнти мали сильну імуносупресію [16]. У ретроспективному дослідженні Wolf зі співавторами [17] їхню групу пацієнтів класифікували, використовуючи систему Макферсона, яка ґрунтується на показниках соматичного статусу пацієнта та статусу місцевих тканин. У їхній серії досягнуті кращі результати з погляду усунення інфекції за допомогою двоетапної процедури порівняно з одноетапною, коли їх виконували за наявності системних захворювань у пацієнтів (95 % проти 33 % знищення інфекції для пацієнтів типу B+C за McPherson) і скомпрометованих місцевих м'яких та кісткових тканин (95 % проти 0 % знищення інфекції для пацієнтів стадії 3 за Макферсоном). Нещодавно Bori зі співавторами опублікували свою серію з 19 одноетапних ревізійних ендопротезувань кульшового суглоба й повідомили про 95 % успішності лікування. Вони зазначили, що немає великих кісткових дефектів у разі оперативного втручання (було всього чотири випадки, які потребували кісткової трансплантації) як потенційного чинника для успішних результатів [15]. Наявність дефектів м'яких тканин і нориць також негативно впливала на результати в деяких дослідженнях із частотою повторного інфікування 27% (6 із 22 випадків) [18]. Так само із 5 рецидивних інфекцій у серії Lang зі співавторами у 3 пацієнтів були проблеми із м'якими тканинами у вигляді нориць, а в одного пацієнта був абсцес. Варто зазначити, що, попри наведені дані, Jenny зі співавторами в більш ранній серії з 47 пацієнтів зареєстрували 87 % безрецидивної виживаності через 3 роки, хоч багато пацієнтів (43 %) мали нориці. У їхній групі лише два пацієнти з норицею згодом потрапили у групу реінфекції [19]. Отже, можна припустити, що наявність нориці не є абсолютним протипоказанням до одноетапного ревізійного ендопротезування — такого висновку дотримувалися Raut зі співавторами [20].

З поданої інформації можна зробити висновок, що одноетапне ревізійне ендопротезування як варіант лікування хронічних ППІ у певній групі пацієнтів має перспективу обнадійливих результатів безрецидивної виживаності ревізійного ендопротеза. Однак значна частина цих доказів ґрунтується на аналізі проспективних і ретроспективних досліджень. Крім того, результати, отримані після одноетапного реендопротезування, залежать від кількох факторів, і часто буває складно оцінити вплив, який мають індивідуальні критерії. Не доводиться сумніватися в тому, що в майбутньому можна буде зробити серйозніші висновки за

результатами встановлених рандомізованих контрольованих досліджень, які здійснюють у Великій Британії, США та інших країнах. Однак, ми пропонуємо як показання й відносні протипоказання до одноетапного ендопротезування таке.

Показання для одноетапного ендопротезування

Загальносоматичні/локальні:

- пацієнт із некомпрометованою імунною системою;
- немає системного сепсису;
- мінімальний дефект кісткової тканини/дефект м'яких тканин, що дає змогу закрити первинну рану.

Мікробіологічні:

- визначення патогенного організму до операції;
- відома чутливість до бактерицидного лікування.

Відносними протипоказаннями до одноетапного ендопротезування є:

- тяжке ушкодження м'яких тканин, коли не можна прямо закрити суглоб і рану, або складна нориця, яку не можна видалити разом зі старим рубцем;
- негативна культура, коли збудник і його сприйнятливість до антибіотиків невідомі;
- коли радикальне видалення заражених м'яких тканин або кістки неможливі (за будь-якої причини);
- неможливим є місцеве протимікробне лікування (з будь-якої причини);
- немає належного кісткового матеріалу, щоб фіксувати новий імплантат.

Автори: *Rhidian Morgan-Jones, Fares Haddad, Erik Hansen, Malte Ohlmeier*

ЗАПИТАННЯ 3: Роль безцементного реендопротезування кульшового суглоба в одноетапному ендопротезуванні в разі лікування гострої перипротезної інфекції суглоба?

Рекомендація: Так. Безцементне реендопротезування кульшового суглоба можна використовувати, щоб лікувати пацієнтів із гострою перипротезною інфекцією суглоба.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 3 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Дебридмент і видалення імплантатів, а потім одноетапна або двоетапна ревізія є відомими варіантами лікування перипротезних інфекцій суглоба [1]. Починаючи з 1970-х років, коли Bucholz ввів концепцію одноетапного ревізійного ендопротезування як альтернативу двоетапній ревізії в разі ППІ, багато авторів опублікували аналогічні обнадійливі результати одностадійного реендопротезування в разі перипротезної інфекції кульшового суглоба [2–4]. Менший термін перебування в лікарні, менший ризик періопераційних ускладнень і зниження загальних витрат на охорону здоров'я — саме через це одноетапну ревізію вважають привабливим варіантом лікування руйнівного ускладнення — перипротезної інфекції кульшового суглоба [5].

Одноетапне ендопротезування в разі лікування гострої перипротезної інфекції після безцементного ендопротезування кульшового суглоба є унікальною ситуацією зі своїми плюсами й мінусами. З одного боку, компоненти кульшової западини та стегнової кістки, можливо, не встигли повністю остеоінтегруватися. Це не тільки полегшує видалення імплантатів без істотної втрати кісткової маси, але й дає змогу використовувати компоненти «первинного типу» для реімплантаційної частини операції [6]. З другого боку, одним з основних принципів і ключем до успіху одноетапного ревізійного ендопротезування згідно з Bucholz була передопераційна ідентифікація патогенної флори, що допомагала вибрати протимікробний цемент під час реімплантування компонентів. У разі стандартного «безцементного» ревізійного ендопротезування це неможливо. Як наслідок, пізніше деякі хірурги стали застосовувати допоміжні методи, щоб досягти аналогічних надтерапевтичних концентрацій антибіотиків у періартикулярному просторі під час безцементного одноетапного ревізійного ендопротезування кульшового суглоба [7, 8].

Література щодо одноетапного ревізійного ендопротезування досить гетерогенна, зокрема щодо критеріїв включення, збудників інфекції, хірургічної техніки та тривалості спостереження. Отже, остаточний висновок про роль одноетапного ревізійного ендопротезування в лікуванні гострих ППІ після тотального безцементного ендопротезування кульшового суглоба обмежений лімітованими доступними даними [6–10]. Ми визначили три клінічні дослідження, у яких розглянуті результати безцементного одноетапного ендопротезування в разі гострих ППІ після тотального безцементного ендопротезування кульшового суглоба. У мультицентровій ретроспективній серії із 27 пацієнтів Hansen зі співавторами продемонстрували 70 % успішності виживання компонентів у разі дальшого спостереження як мінімум протягом 27 місяців, а в середньому протягом 50 місяців. Однак 4 із 19 пацієнтів була потрібна оперативна допомога у формі дебридменту, щоб отримати контроль над інфекцією, що вказує на те, що ізольоване одноетапне ендопротезування стало успішним тільки у 15 із 27 пацієнтів (56 %) [6]. У дослідженні Wolf зі співавторами, яке мало 24 випадки лікування гострої інфекції із застосуванням одноетапного безцементного ендопротезування, інфекцію було ліквідовано в 75 % (18/24) за спостереження протягом двох років [9]. На жаль, дослідження з найдовшим середнім спостереженням у 8,6 року мало тільки 6 пацієнтів, які зазнали одноетапного безцементного ендопротезування. З огляду на те, що автори не повідомляли про випадки повторної інфекції, у них були дуже чіткі критерії щодо прийняття рішення про одностадійне ендопротезування (наприклад незначна кількість гною, здорові пацієнти, брак ознак гострої системної інфекції), і їхній інфекційний профіль збудників мав тільки *Staphylococcus epidermidis* і один випадок *Clostridium*, тому придатність цих результатів до використання мають інтерпретувати в такому світлі. Аналогічно Yoo зі співавторами дослідили результати безцементного одноетапного ендопротезування в разі лікування хронічної ППІ після ТЕКшС та повідомили про виживання ендопротезів у 10 із 12 пацієнтів (83 %) за середнього терміну спостереження в 7,2 року, але всі пацієнти з ППІ, спричиненою MRSA, були виключені з дослідження [11].

Як згадували раніше, одним із ключів до історичного успіху одноетапного ревізійного ендопротезування була здатність створювати надтерапевтичні концентрації антибіотиків у періартикулярному просторі, що є неможливим за стандартного безцементного двоетапного ревізійного ендопротезування. Два автори

розробили нові методики, щоб забезпечити додаткову дозу антибактеріальних препаратів на місцевому рівні, сподіваючись поліпшити безрецидивну виживаність ревізійних ендопротезів.

Використовуючи насичену антибіотиком алокістку під час одноетапної ревізії ППІ, Winkler зі співавторами не виявили рецидиву інфекції у 34 із 37 (92 %) пацієнтів за середнього терміну спостереження в 4,4 року. Вони виявили надтерапевтичну концентрацію ванкоміцину у дренажній рідині протягом 3 днів після операції без системних несприятливих ниркових ефектів і продемонстрували, що насичені антибіотиками кісткові алотрансплантати мали перебудову й інкорпорацію, аналогічні до нормальних алотрансплантатів [7]. Whiteside і Roy ввели нову концепцію інфузії антибіотиків у періартикулярний простір із допомогою катетера Hickman після одноетапної ревізії в разі лікування ППІ, а отже, уникли реінфекції й досягли повного клінічного знищення інфекції в їхньому дослідженні 21 випадків за п'ять років спостереження [8].

З огляду на те, що наявні дані щодо розв'язання цього питання ґрунтуються на малих ретроспективних серіях із гетерогенною методологією, рівень рекомендації є помірним у кращому разі. Загалом видається, що одноетапна ревізія в разі лікування гострої перипротезної інфекції суглоба дає змогу видалити інфекцію приблизно в 70 % пацієнтів, що перевершує результати багатьох досліджень щодо успішності промивання/дебридменту зі збереженням імплантатів в одних і тих самих обставинах [6]. Крім того, цей метод знижує періопераційні загальні ускладнення, хірургічну складність і витрати на охорону здоров'я, пов'язані з двоетапним ендопротезуванням, тож його потрібно ретельно розглядати під час лікування гострої перипротезної інфекції після тотального ендопротезування кульшового суглоба.

Автори: *Laszlo Bucsi, Andrew Toms, Jerzy Bialecki, Stephen Jones, R. Walker, Kristof Janvari, Pawel Bartosz, Marcin Para, Maciej Kogut*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи відрізняється захворюваність і смертність у разі застосування одноетапного чи двоетапного ревізійного ендопротезування?

Рекомендація: Попри зниження ефективності лікування перипротезної інфекції суглоба, логічно, що однократне хірургічне втручання має менші ризики щодо смертності й захворюваності, ніж двоетапне ревізійне ендопротезування, яке передбачає дві окремі операції.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 83 %, не погодилися — 13 %, утрималися — 4 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Перипротезна інфекція суглоба пов'язана зі значною захворюваністю та смертністю пацієнтів. Browne зі співавторами [1] поставили це запитання в контексті сучасного порівняння двоетапного ревізійного ендопротезування з основними неортопедичними хірургічними втручаннями. У їхньому дослідженні понад 10 386 пацієнтів, у яких видалили імплантати та встановили спейсери, 11,1 % пацієнтів мали 30-денну швидкість реабілітації, а смертність протягом 90 днів становила

2,6 %. Значні ускладнення були виявлені у 15,3 % пацієнтів. Смертність протягом 90 днів після операції була набагато вища, ніж у каротидної ендартеректомії, простатектомії й пересадження нирки (відношення шансів (ВШ): між 2,1 і 12,5, $p < 0,0001$). Відсоток відновлення хворих протягом 30 днів був набагато вищий, ніж у всіх інших груп, включно з коронарним артеріальним шунтуванням і процедурою Whipple (панкреатикодуоденектомія) (ВШ: від 1,4 до 8,2, $p < 0,0001$). Нещодавній аналіз великої проспективно зібраної національної бази даних також показав, що ревізійні операції у зв'язку з перипротезною інфекцією після тотального ендопротезування колінного суглоба пов'язані зі збільшенням післяопераційної захворюваності та смертності протягом перших 30 післяопераційних днів порівняно з неінфекційним реендопротезуванням колінного суглоба [2].

Традиційно вважають, що двоетапна стратегія ревізійного ендопротезування суглобів може бути «золотим стандартом» у лікуванні пізньої перипротезної інфекції, адже дає змогу застосувати більш цілеспрямований план антимікробної терапії; однак вона також сприяє ризикам додаткового оперативного втручання [3]. Історично дослідження зосереджені на успішному знищенні інфекції як кінцевій точці в разі порівняння одно- та двоетапного ревізійного ендопротезування суглобів. З огляду на рецидив інфекції, опубліковано кілька недавніх систематичних оглядів, які показують еквівалентність у контексті знищення інфекції в разі застосування одно- або двоетапного реендопротезування [4–8].

Захворюваність

Зазвичай зрідка повідомляють про випадки захворюваності, крім повторного інфікування. Хоч є обмежена кількість досліджень щодо якості життя пацієнтів, які зазнали ревізійного ендопротезування у зв'язку з перипротезною інфекцією, Moore зі співавторами [9] виявили, що глибока перипротезна інфекція суглоба вплинула на всі аспекти життя пацієнтів. Двоетапне реендопротезування має більший вплив на самопочуття пацієнтів, ніж одноетапне ревізійне втручання, оскільки час між двома операціями призвів до довгих періодів статодинамічних порушень і пов'язаних із ними психологічних розладів. Проте в межах літератури щодо двоетапного лікування перипротезної інфекції суглоба є помітна складність у трактуванні даних, що насправді містять поняття «захворюваність» для пацієнта. Gomez зі співавторами [10] порушили кілька важливих моментів для обговорення, висвітливши виснаження пацієнтів протягом проміжного періоду у процесі двоетапного реендопротезування. Із 504 випадків лікування ППІ (326 колінних і 178 кульшових суглобів) 18 % не змогли дійти до другого етапу. Основна причина полягала в тому, що пацієнт був непридатним для хірургічного лікування. Вочевидь, ця підгрупа й виявляє основну захворюваність у відповідних пацієнтів і не може бути включена в інші результати.

Щодо хірургії кульшового суглоба, то нещодавній систематичний огляд та метааналіз, який опублікували Kunutsor зі співавторами [6], свідчать, що не було рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнювали б одноетапне та двоетапне хірургічне лікування перипротезної інфекції суглоба. Усі дослідження, належно проведені, містили нерандомізоване вивчення когорт, які переважно мали ретроспективний характер. Дуже мало досліджень у цьому систематичному огляді містили захворюваність (крім повторної інфекції) як показник результату. De Man зі співавторами прагнули оцінити й порівняти функційні результати лікування ППІ кульшового суглоба, застосувавши обидві стратегії [11]. Вони

здійснили ретроспективний аналіз і порівняли 22 одноетапні та 50 двоетапних ревізій із контрольною групою, у якій були виконані ревізії щодо асептичної нестабільності. Дослідники не виявили статистично значущих відмінностей у балах за шкалою Гарріса (HHS), наявності кульгавості й використання додаткової зовнішньої підтримки між одноетапною й контрольною групами. Choi зі співавторами [12] здійснили ретроспективний аналіз 17 одноетапних і 44 двоетапних ревізій і не виявили істотних відмінностей у показниках HHS або активності за шкалою UCLA. Klouche зі співавторами [13] не виявили істотних відмінностей у ретроспективному аналізі 38 одноетапних і 46 двоетапних ревізій між 2 групами з погляду доопераційних і післяопераційних показників за шкалою Merle d'Aubigne або частоти ускладнень. Oussedik зі співавторами виконали проспективне дослідження, порівнявши 11 одноетапних і 39 двоетапних ревізій, і виявили, що бали за HHS і візуальною аналоговою шкалою були набагато вищі в одноетапній групі в середньому через 5 років після операції. Вони також виявили, що в одноетапних пацієнтів було набагато більше поліпшення балів за HHS, а задоволеність пацієнтів також була статистично краща після одноетапної процедури [14]. Повідомлення про захворюваність в інших 98 окремих дослідженнях були занадто рідкісні, щоб робити будь-які істотні висновки.

Щодо хірургії колінного суглоба, то результати іншого систематичного огляду, що включив 10 одноетапних і 108 двоетапних досліджень, у яких взяли участь 5 552 учасники, також не змогли знайти будь-яких досліджень, у яких захворюваність використовували як первинний критерій оцінювання результату [5]. Використовуючи післяопераційні клінічні результати досліджень, ні одноетапні, ні двоетапні стратегії для лікування ППІ колінного суглоба не показали переваги. Середній післяопераційний діапазон рухів для одноетапної ревізії становив 97,5° (діапазон 93,8–100,5°), а для двоетапної ревізії — 97,8° (діапазон 93,7–104,0°). Як значення показників колінного суглоба в середньому за шкалою Knee Society knee scores, так і бали за Knee Society function scores також не показали статистично значущих відмінностей.

Смертність

Хоч очевидно, що смертність є дуже певною кінцевою точкою, причини її можуть бути багатофакторні й не завжди безпосередньо пов'язані з ППІ та її лікуванням. У разі повторного аналізу статей із недавніх систематичних оглядів для ППІ кульшового й колінного суглобів (зі смертністю як результатом) встановити відмінності між одно- і двоетапним підходом надзвичайно складно [5, 6]. Невелика кількість досліджень містила інформацію щодо смертності. Верхня межа тривалості спостереження, де смерть вважали релевантною або вона була пов'язана з ревізійною операцією, у статті варіювалася від 14 днів до 15 років [15, 16]. Зважаючи на варіацію в доборі пацієнтів (у деяких дослідженнях вилучали пацієнтів, які померли), відсутність визначення «непов'язаної смертності», варіації в дальших віддалених спостереженнях значущий об'єднаний аналіз на підставі цих досліджень був неможливий. Порівняння також складно виконати навіть серед досліджень, що використовують одну стратегію реендопротезування: Buchholz зі співавторами виявили смертність у 2 % пацієнтів, що належить до «загального лікування», із дальшим 9-річним спостереженням у 640 випадках одноетапних ревізій кульшового суглоба [15]. Натомість у дослідженні Raut зі співавторами [16] смертність становила 0 % у 183 випадках одноетапних ревізій кульшового суглоба

з «непов'язаною смертністю» у 7,7 % (14 пацієнтів). В одній з оглядових статей Wolf зі співавторами використали модель Маркова, за допомогою якої отримали коефіцієнт смертності 0,52 % (3 з 576) для одноетапного і 2,5 % (8 із 321) для двоетапного реендопротезування на основі 18 опублікованих статей [17]. Інші оглядові статті також не внесли зрозумілості щодо двоетапного реендопротезування кульшового суглоба або для будь-якої стратегії в реендопротезуванні колінного суглоба у зв'язку з ППІ. Реєстри можуть бути джерелом інформації щодо смертності, проте у щорічних звітах об'єднаного реєстру Англії (включно з Вельсом, Північною Ірландією й островом Мен), Австралії, Норвегії, Швеції, Фінляндії, Канади й Нової Зеландії наразі не публікують дані про смертність для підгруп ревізій [18–23].

Інший метод аналізу показників смертності після одно- і двоетапних ревізій, який, очевидно, теж має деякі обмеження, полягає в поданні опублікованих звітів, що містять інформацію про 50 або більше пацієнтів, у яких смертність задокументовано. Як видно з цих серій, у них зазначений частковий збіг діапазонів смертності, але найвища смертність виявлена в разі двоетапного реендопротезування. Неоднорідність наявних даних робить їх ненадійними для значущого метааналізу.

Діапазон смертності в разі одноетапного реендопротезування — від 4,4 % до 11,4 %

Buchholz зі співавторами [24], N = 640, 90 випадків смерті зареєстровані в середньому через 52 місяці спостереження = 8,1 %.

Loty зі співавторами [25], N = 90, із 4 смертельними наслідками, зареєстрованими в середньому через 47 місяців спостереження = 4,4 %.

Miley зі співавторами [26], N = 100, з 11 зареєстрованими смертельними випадками в середньому через 48,5 місяця спостереження = 11 %.

Raut зі співавторами [16], N = 123, з 14 смертельними наслідками в середньому через 93 місяці спостереження = 11,4 %.

Діапазон смертності в разі двоетапного реендопротезування — від 2,9 % до 25,7 %.

Chen зі співавторами [27], N = 57, з 5 смертельними наслідками за середнього періоду спостереження 67,2 місяця = 8,7 %.

Haddad зі співавторами [28], N = 50, з 2 смертельними випадками в середньому через 5,8 року спостереження = 4,0 %.

Hsieh зі співавторами [29], N = 99, 3 випадки смерті в середньому через 43 місяці спостереження = 3,0 %.

Romant зі співавторами [30], N = 102, 3 випадки смерті в середньому через 48 місяців спостереження = 2,9 %.

Toulson зі співавторами [31], N = 132, 34 випадки смерті в середньому через 64,8 місяця після спостереження = 25,7 %.

Ibrahim зі співавторами [32], N = 125, з 19 смертельними випадками в середньому через 5,8 року спостереження = 15,2 %.

Наостанок зауважимо, що, ґрунтуючись на наявних сьогодні дослідженнях, одноетапна ревізійна хірургія (за потреби) пов'язана з нижчими показниками захворюваності та смертності. Проте дані на підтримку цього твердження слабкі, і потрібні більші проспективні багатоцентрові клінічні дослідження. Варто зазначити, що наразі набирають пацієнтів до 2 проспективних рандомізованих

досліджень, щоб порівняти одно- і двоетапну ревізійну хірургію (у Великій Британії й Північній Америці) з показниками, які містять реінфекцію, смертність і результати лікування, повідомлені пацієнтами [33].

5.4. Двоетапне ревізійне ендопротезування зі спейсером

Автори: *Matthew Abdel, Nemandra A. Sandiford, D. O. Kendoff, M. E. Tibbo, A. K. Limberg*

ЗАПИТАННЯ 1: Які показання до застосування неартикулювальних або артикулювальних спейсерів під час резекційного ендопротезування кульшового й колінного суглоба?

Рекомендація: Артикулювальні спейсери забезпечують більший діапазон рухів і менші функційні обмеження для пацієнтів, яким виконують резекційне ендопротезування, тому їх мають використовувати по можливості. Показання до застосування неартикулювальних спейсерів під час резекційного ендопротезування включають пацієнтів із великою втратою кісткової маси, нецілісністю зв'язок (щодо колінного суглоба) або відвідного механізму (стегна), що створює в таких пацієнтів підвищений ризик вивиху або перипротезного перелому, і пацієнтів, у яких є великі дефекти м'яких тканин, які потребують мобілізації для кращого закриття й загоєння рани.

Рівень доказовості: сильний.

Підсумки голосування: погодилися — 91 %, не погодилися — 7 %, утрималися — 2 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Немає єдиної думки щодо ідеального типу спейсера для лікування перипротезної інфекції кульшового й колінного суглобів. Було показано, що використання артикулювальних спейсерів пов'язане з поліпшенням амплітуди рухів і функції та полегшенням оперативного доступу на другому етапі [1–5]. Citak зі співавторами [6] повідомили про відмінні функційні результати з використанням артикулювальних спейсерів порівняно з неариткулювальними.

Della Valle зі співавторами продемонстрували в багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні (реферат AAHKS), що використання спейсера для кульшового суглоба пов'язане зі зменшенням тривалості перебування у стаціонарі після першої та другої стадії лікування. Крім того, використання артикулювальних спейсерів продемонструвало поліпшення діапазону рухів колінного суглоба через 1 рік (113 проти 100 градусів ($p = 0{,}033$]) і більше поліпшення порівняно з передопераційним та післяопераційним діапазоном рухів (18 проти 3 градусів; $p = 0{,}045$).

Були зауважені вартість артикулювальних спейсерів та ускладнення, які вони спричиняють [7–10]. Однак ці дослідження неоднорідні та становлять переважно ретроспективні серії випадків. Citak зі співавторами [6] зазначили, що суглобові спейсери, які виготовив хірург, більш схильні до переломів, ніж готові спейсери, хоч вони мають еквівалентні функційні результати й показники знищення інфекції.

Повідомляють, що частота вивихів спейсера кульшового суглоба коливається від 6,4 % до 17,5 % [5, 7, 9, 11]. Кількість вивихів була набагато вища в конструкції без ацетабулярного компонента, або в таких, що були імплантовані без цементу в кульшовій западині [7]. Цей висновок, найочевидніше, пов'язаний із типом дослідження. Biring зі співавторами повідомили про 3 % вивихів у разі використання спейсерів, виготовлених з акрилового цементу (PROSTALAC), насиченого антибіотиками, і рівень задовільності в 90,5 балів за 10–15 років середнього спостереження [12]. Загалом 44 % групи, якій провели лікування, отримали такі чудові результати, якщо застосували виготовлений на замовлення шарнірний спейсер (CUMARS) на основі ніжки Exeter, що вирішили не виконувати другої стадії реендопротезування [13]. Повідомляють, що частота виникнення періпротезних переломів у разі використання артикулювальних спейсерів становить до 11,4 % [9].

Кілька авторів намагалися порівняти результати артикулювальних і неартикулювальних спейсерів у колінному суглобі [1, 2, 4, 14]. Проте щодо цього є мало якісних доказів. Choi зі співавторами [15], Johnson зі співавторами [14], Chiang зі співавторами [2] та Park зі співавторами [1] виявили, що використання неартикулювальних спейсерів було пов'язане з більшою втратою кісткової маси (відповідно до висновку Della Valle зі співавторами), частішими випадками низького положення надколінка, нижчими показниками за шкалою Knee Society scores, гіршим діапазоном руху й потребою використати більш розширені доступи під час реімплантації. Ці дослідження переважно належать до «серії випадків» і, ймовірно, схильні до упередженості вибору, оскільки пацієнти з важчою втратою кісткової маси під час резекційної артропластики також потребуватимуть використання неартикулювального спейсера.

Зовсім нещодавно Faschingbauer зі співавторами [16] повідомили про частоту переломів 9,1 % і загальну частоту ускладнень 15 % у 133 пацієнтів, яким встановили неартикулювальні спейсери після видалення ендопротеза колінного суглоба. Lichstein зі співавторами [17] повідомили про 94 % ерадикації (за наявності 25 % стійких до ліків мікроорганізмів), середню амплітуду рухів 100° після реімплантації й показники за шкалою Knee Society Scores, аналогічні до тих, які опубліковані у двох нещодавніх систематичних оглядах [18, 19]. Ні Voleti зі співавторами [19], ні Pivec зі співавторами [18] не змогли ідентифікувати істотні відмінності між застосуванням артикулювальних (n = 1934) і неартикулювальних (n = 1361) спейсерів щодо ерадикації інфекції, частоти ускладнень або функції колінного суглоба після імплантації. Однак у першому дослідженні [19] виявлено більший обсяг рухів колінного суглоба в пацієнтів, у яких було використано артикулювальний спейсер.

Сучасні дані свідчать щодо поліпшення функції й задоволеності пацієнтів та скорочення тривалості перебування у стаціонарі, коли під час резекційної артропластики використовують артикулювальний спейсер порівняно з

неартикулювальним. Оскільки немає даних високого рівня, ми рекомендуємо по можливості використовувати артикулювальні спейсери в пацієнтів, які зазнали резекційну артропластику. Однак є обставини, за яких артикулювальний спейсер, імовірно, не функціонує належно, включно з пацієнтами, які не мають колатеральних зв'язок у коліні або механізму відведення стегна, що сприяють підвищеному ризику вивиху спейсера в таких пацієнтів. До того ж, масивна втрата кісткової тканини може перешкоджати використанню артикулювальних спейсерів, адже фіксація спейсера може бути неоптимальна або його використання може призвести до підвищеного ризику перипротезного перелому. Є й інші обставини, коли хірурги вважають за краще іммобілізувати суглоб, використовуючи неартикулювальні спейсери, що може сприяти кращому загоєнню рани.

Автори: *Jorge Manrique, Igor Shubnyakov, Karan Goswami*

ЗАПИТАННЯ 2: Які показання для заміни цементного спейсера або повторної санації з промиванням і дебридментом замість повторної реімплантації ендопротеза?

Рекомендація: Заміну цементного спейсера та/або повторну санацію з промиванням і дебридментом можуть виконувати замість реімплантації за наявності персистивної інфекції та/або механічних ускладнень.

Рівень рекомендації: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 3 % (одностайно, сильний консенсус).

Обґрунтування:

Двоетапне ревізійне ендопротезування залишається найпоширенішим хірургічним методом лікування хронічної перипротезної інфекції. Однак бувають випадки, коли спейсер, що містить антибіотик, може бути замінений, або коли виконують промивання й санацію, а реімплантацію затримують [1]. Причиною цих додаткових хірургічних процедур може бути неможливість контролювати інфекцію або потенційне виникнення інфекції під час передбачуваної реімплантації.

Обґрунтування практики заміни спейсерів полягає в тому, щоб забезпечити додаткове «нове навантаження» місцевими антибіотиками як стратегію лікування персистивної інфекції [2, 3]. Як альтернативу, щоб зменшити мікробне навантаження на цій стадії, передбачені промивання й санація. Хоча ці методи здаються інтуїтивно раціональними, майже немає опублікованої літератури щодо результатів заміни спейсерів або додаткового промивання й дебридменту. Ці додаткові процедури також помітно підвищують захворюваність, впливаючи на тривалість лікування пацієнта. Gomez зі співавторами повідомили, що 17,3 % із цих пацієнтів ніколи не зазнавали реімплантації, а 11,9 % потребують використання більш ніж одного спейсера [1]. Отже, не відомо, чи дає заміна спейсера якусь користь порівняно зі звичайним двоетапним реендопротезуванням або з використанням додаткового міжетапного лікування антибіотиками.

George зі співавторами продемонстрували серію з 416 випадків двоетапного лікування ППІ, із яких у 59 хворих (17 %) був замінений спейсер [4]. За оцінкою успішності лікування Delphi, дворічні та п'ятирічні показники успішності

становили 77 % і 66 % у групі із заміною спейсера проти 86 % і 77 % у групі без заміни спейсера відповідно. Їхня група із заміною спейсера мала нижчу виживаність без інфекції (скориговане відношення ризиків: 10,69; 95 % довірчий інтервал: 1,02–2,81; p = 0,039). Схожі результати надали Goswami зі співавторами в ретроспективному дослідженні з 75 випадками заміни спейсерів і 352 пацієнтами контрольної групи, що зазнали звичайного двоетапного реендопротезування, за середнього 3,5-річного спостереження [5]. Вони виявили, що 31,1 % групи із заміною спейсера не змогли пройти етапу реімплантації, що значно знизило ефективність лікування порівняно з пацієнтами, яким виконали звичайне двоетапне реендопротезування (p = 0,045).

Сучасні показання до додаткової заміни спейсера або промивання й дебридменту включають персистивну інфекцію, проблеми, пов'язані з раною, наявність нориці або механічні ускладнення, як-от вивих або перелом спейсера. Проте також немає золотого стандарту діагностичного методу, що доводить ерадикацію суглобової інфекції або вказує на оптимальні терміни реімплантації. У кількох дослідженнях були визначені показники, які можуть бути корисні, щоб визначити наявність стійкого інфекційного стану перед повторною імплантацією. Гістологічний аналіз, кількість клітин синовіальної рідини, D-димер сироватки, лейкоцитарна естераза, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) і С-реактивний білок (СРБ) були також досліджені [6–12].

Feldman зі співавторами оцінювали здатність гістологічного дослідження замороженого зрізу ідентифікувати поточну інфекцію [13]. Вони дійшли висновку, що > 5 поліморфноядерних клітин у полі зору мали 100 % чутливість та 96 % специфічність, щоб виявляти інфекцію. Натомість у когорті з 54 пацієнтів Cho зі співавторами оцінювали роль кількості поліморфноядерних клітин у заморожених зрізах у разі реімплантації в тотальному ендопротезуванні колінного суглоба [12]. Вони ідентифікували 15 пацієнтів із 5–20 поліморфноядерних клітин у полі зору під час реімплантації. Як мінімум за два роки вони повідомили про 100 % викорінення інфекції, що ставить під сумнів роль заморожених зрізів. Крім того, George зі співавторами продемонстрували обмежене використання цього методу, щоб виключити інфекцію, з огляду на чутливість тільки у 50 % (ДІ: від 13 % до 88 %) [14]. Хибнопозитивні результати заморожених зрізів можуть потенційно виникати в пацієнтів із використанням артикулювальних спейсерів кульшового суглоба, що приводить до утворення продуктів зношення в парі тертя, які посилюють запалення, спостережуване на заморожених зрізах, роблячи висновки із заморожених зрізів ненадійними в таких сценаріях.

ШОЕ, СРБ та аспірація суглоба також були оцінені в цьому контексті [8, 15]. Однак немає переконливих доказів, що дають змогу встановити їхню роль у діагностуванні персистивної інфекції або у визначенні показань до повторної імплантації. Ghanem зі співавторами спробували визначити порогові значення для ШОЕ і СРБ, які поліпшують клінічну диференціацію між асептичною нестабільністю й перипротезною інфекцією перед ревізійним тотальним ендопротезуванням кульшового суглоба [16]. Вони опублікували, що поріг ШОЕ 30 мм/год мав чутливість 94,3 %, а поріг СРБ 10 мг/л — чутливість 91,1 % щодо наявності інфекції. Комбіноване використання ШОЕ і СРБ для позитивного діагнозу підвищило чутливість до 97,6 %. Однак, розраховуючи за допомогою ROC-кривої прогнозовані пороги, отримали 31 мм/год для ШОЕ і 20,5 мг/л для СРБ.

Zmitowski зі співавторами оцінили 129 пацієнтів, які зазнали двоетапного ендопротезування й мали аспірацію перед процедурою другої стадії [6]. Персистивна інфекція була визначена як позитивна культура аспірата. У 33 випадках (25,6 %), класифікованих як персистивна ППІ, пацієнти мали значно вищий рівень поліморфноядерних клітин (62,2 % проти 48,9 %; p = 0,03) і кількість лейкоцитів (1 804 проти 954 клітин/мкл; p = 0,04). Хоч були вказані статистично значущі відмінності, діагностична точність для персистивної ППІ була < 60 % для всіх змінних, крім синовіальних показників кількості лейкоцитів.

В іншому ретроспективному дослідженні, використовуючи двоетапне лікування щодо перипротезної інфекції колінного суглоба в 76 хворих, Kusuma зі співавторами оцінили роль серологічних тестів у визначенні ерадикації інфекції [8]. Вони дійшли висновку, що, хоч у випадках досягнення контролю над інфекцією кількість ШОЕ, СРБ і кількість лейкоцитів у синовіальній рідині знижувалася, ці значення часто залишалися підвищеними. ШОЕ залишалася стійко підвищеною у 54 % випадків лікування інфекції колінного суглоба, а СРБ залишалася підвищеною у 21 % випадків, коли інфекцію контролювали. Попри нездатність ідентифікувати будь-які закономірності в цих тестах, що вказують на персистенцію інфекції, вони припустили, що кількість лейкоцитів синовіальної рідини вважають найкращим тестом, який підтверджує контроль над інфекцією.

Крім того, Janz зі співавторами досліджували ефективність синовіальної аспірації в разі резекційного ендопротезування кульшового суглоба, щоб виявити персистивну інфекцію в пацієнтів, які зазнали двоетапної ревізії кульшового суглоба [10]. Діагностичні показники синовіальної аспірації цих кульшових суглобів досягли чутливості всього 13 % і специфічності 98 %. Дослідники дійшли висновку, що аспірація має обмежену діагностичну цінність і не може надійно виявити або виключити інфекцію. Проте вони підкреслили той факт, що позитивна культура аспірації мала високі діагностичні показники.

Нещодавно як перспективні тести для діагностування ППІ були запропоновані тести на D-димер у сироватці [26]. У дослідженні оцінювали роль D-димера у виявленні інфекції під час реімплантації. З 5 пацієнтів із підвищеними рівнями D-димера під час реімплантації у двох була позитивна культура зі зразків, узятих під час реімплантації, і згодом вони зазнали невдачі. Варто зазначити, що значення ШОЕ та СРБ були нормальні в цих двох пацієнтів.

Як згадували раніше, немає золотого стандарту, щоб виявити ППІ. Після встановлення спейсера й періоду лікування антибіотиками очікують на інфекційний контроль і поліпшення лабораторних та клінічних ознак.

У разі неможливості поліпшення або за наявності активної інфекції під час запланованої реімплантації можуть розглядати повторне промивання, дебридмент і заміну спейсера. Потрібні дальші дослідження, щоб встановити ефективні тести, які доводять ерадикацію інфекції, а отже, визначають необхідність повторної імплантації. Роль кількох тестів, як-от підвищення ШОЕ і СРБ, кількості лейкоцитів у синовіальній рідині й відсоток поліморфноядерних клітин, а також D-димер у сироватці, допомагає визначити, чи може бути здійснена реімплантація, але вони не дають абсолютного результату. Комбінацію цих тестів, клінічну підозру, закінчення антибактеріальної терапії й ретельне оцінювання критеріїв MSIS [17] варто використовувати, щоб визначити, чи потрібно замінити цементний спейсер. Повторне промивання й дебридмент імплантованого спейсера без

його заміни, здається, не має жодних доказів, тому його зазвичай вважають неоптимальним підходом у цій ситуації.

Автори: *Akos Zahar, Andrew Porteous, Viktor Janz, Ankit Varshneya, Vishwas Sharma*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи мають антибіотики, додані до цементного спейсера, відповідати чутливості інфекційного мікроорганізму?

Рекомендація: Антибіотики, які додають до цементного спейсера під час резекційного ендопротезування, мають бути адаптовані до збудника та його сприйнятливості. У разі культуральнонегативних перипротезних інфекцій суглоба варто розглянути можливість додати антибіотик широкого спектра дії до цементного спейсера, щоб покрити найпотенційніших збудників, що спричиняють ППІ.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 94 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 2 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Було розглянуто літературу, щоб виявити всі публікації, пов'язані із зазначеним запитанням. Системний огляд виявив 12 публікацій із чіткою інформацією щодо індивідуальності місцевих антибіотиків у спейсерах із кісткового цементу. Більшість робіт були ретроспективними дослідженнями з відносно невеликою кількістю пацієнтів у кожному звіті. Одне дослідження, яке виконали Hsieh зі співавторами, мало 99 пацієнтів, що було найбільшою когортою [1]. Були дві оглядові статті з тієї самої групи [2, 3]. Kini зі співавторами розглянули приступну літературу, що містила 17 публікацій, які стосуються інфекції кульшового суглоба, і 18 досліджень, пов'язаних із перипротезними інфекціями колінного суглоба. Вони не знайшли чітких доказів, пов'язаних із проблемою додавання антибіотиків у цемент, але вважали, що література підтримує концепцію, що додані в цемент антибіотики мають бути адаптовані до збудника, якщо дооперацій ні культури успішно виділяли збудника інфекції й визначали чутливість до антибіотиків [2]. Sukeik зі співавторами дійшли висновку, що різновид місцевих антибіотиків, які додають у цемент, має бути безпечний, термостабільний, гіпоалергенний, розчинний у воді, мати адекватний бактеріальний спектр і бути приступним у формі стерильного порошку [3]. Koo зі співавторами також припустили, що антибіотики, дібрані для цементного спейсера, мають відповідати чутливості збудників і бути термостабільні [4]. Проте нові методи доставлення можуть розв'язати цю проблему за допомогою мікрокапсульованих антибіотиків в альгінатних гранулах, не впливаючи на елюцію, властивості оброблення й механічну міцність цементу [5].

Хоч немає рекомендованих діагностичних протоколів, щоб виключити персистенцію інфекції перед повторною імплантацією, можуть бути корисні аналізи крові й аспірація синовіальної рідини перед хірургічним лікуванням ППІ [2, 3, 6–10]. Аспірати культивуються, а результати мікробіологічної діагностики, включно зі збудником і специфічною чутливістю до антибіотиків, визначають стратегію лікування, за якої консультація мікробіолога відіграє вирішальну роль [1, 4, 6, 11–16].

Локальна концентрація антибіотиків у місці зараження може значно перевищувати концентрацію, одержувану за допомогою тільки системних антибіотиків, і залишатися набагато вищою за терапевтичні рівні протягом більш тривалого часового періоду [1]. Її мета — забезпечити високу концентрацію місцевих антибіотиків проти збудників [2]. Вибір антибіотиків має ґрунтуватися на результатах бактеріальної культури, отриманої з передопераційної аспірації або зі зразків тканини навколо суглоба [1, 13, 16]. Після аналізу профілю чутливості мікроорганізмів до антибіотиків мікробіолог має підготувати спеціально розроблену комбінацію місцевих антибіотиків, щоб використати її у спейсері з кісткового цементу [6], з огляду на профіль алергії в пацієнта та стан його здоров'я, особливо ниркову функцію [17, 18]. Якщо інфекційний організм не може бути ідентифікований до операції або інфекцію ідентифікують під час передбачуваної асептичної ревізії, то використовують емпіричну комбінацію антибіотиків широкого спектра дії, щоб уникнути розвитку резистентності [1, 2, 13, 15, 19]. Ми надали список усіх приступних антибіотиків, діапазон доз, які використовуватимуть у цементних спейсерах, і організми, на які вони можуть впливати (Таблиця 1).

Таблиця 1. Приступні антибіотики та протигрибкові препарати, які можна використовувати у спейсерах.

Група антибіотиків	Тип антибіотика	Діє проти	Доза на 40 г цементу (у грамах)
Аміноглікозид	Тобраміцин	Грамнегативні бактерії, зокрема *Pseudomonas*	Від 1 до 4,8
Аміноглікозид	Гентаміцин	Грамнегативні бактерії — *Escherichia coli*, *Klebsiella*, особливо *Pseudomonas aeroginosa*. Також аеробні бактерії (необлігатні/факультативні анаероби)	Від 0,25 до 4,8
Цефалоспорин, перше покоління	Цефазолін	Грампозитивні інфекції, обмежене грамнегативне покриття	Від 1 до 2
Цефалоспорин, друге покоління	Цефуроксим	Зменшене покриття грампозитивних, покращене покриття грамнегативних бактерій	1,5 до 2
Цефалоспорин, третє покоління	Цефтазидим	Грамнегативні бактерії, особливо *Pseudomonas*	2
Цефалоспорин, четверте покоління	Цефотаксим	Грамнегативні бактерії, немає активності проти *Pseudomonas*	2
Цефалоспорин, п'яте покоління	Цефтаролин	Грамнегативні бактерії, немає активності проти *Pseudomonas*	Від 2 до 4
Фторхінолон	Ципрофлоксацин	Грамнегативні організми, включно з активністю проти *Enterobacteriaciae*	Від 0,2 до 3
Глікопептид	Ванкоміцин	Грампозитивні бактерії, включно зі метициліностійкими організмами	Від 0,5 до 4
Лінкозаміди	Кліндаміцин	Грампозитивні коки, анаероби	Від 1 до 2
Макроліди	Еритроміцин	Аеробні грампозитивні коки й бацили	0,5 до 1
Поліміксини	Колістин	Грамнегативні	0,24

β-лактами	Піперацилін, піперацилін+тазобактам	Грамнегативні бактерії (особливо *Pseudomonas*), *Enterobacteriaciae* і анаероби	Від 4 до 8
β-лактами	Азтреонам	Тільки грамнегативні бактерії	4
Інгібітор β-лактамази	Тазобактам	Грамнегативні бактерії (особливо *Pseudomonas*), ентеробактерії й анаероби (поєднані з піперациліном)	0,5
Оксазолідинони	Лінезолід	Грампозитивні коки з множинною лікарською стійкістю, як-от MRSA	1.2
Карбапенеми	Меропенем	Грампозитивні та грамнегативні бактерії, анаероби, *Pseudomonas*	Від 0,5 до 4
Ліпопептіди	Даптоміцин	Тільки грампозитивні організми	2
Протигрибкові	Амфотерицин	Більшість грибів	200
Протигрибкові	Вориконазол	Більшість грибів	300–600 мг

Одне з досліджень показало, що виготовлений на замовлення цементний спейсер, що містить специфічні антибіотики, спрямовані на інфекційний організм(и), мають зробити, проконсультувавшись із мікробіологом або фахівцем з інфекційних захворювань [6]. Антибіотики, зокрема гентаміцин, ванкоміцин, ампіцилін, кліндаміцин і меропенем, можуть використовувати в комбінації, що ґрунтується на сприйнятливості організму [4, 6, 14]. Навіть у разі стійких до лікарських засобів мікроорганізмів, як-от MRSA/MRSE, вдалося досягти 100 % контролю інфекції, коли місцева антибіотикотерапія була адаптована до заразного організму [11]. Однак відомо, що елюція антибіотиків зі спейсерів згодом зменшується. Дослідження показали, що бактеріальна колонізація спейсерів може відбуватися зі збільшенням часу in situ [18, 20–22]. Отже, антибактеріальні цементні спейсери мають значення впродовж обмеженого періоду часу й повинні бути видалені в певний момент.

Інше запитання, яке залишається, полягає в тому, чи варто додавати антибіотики в цемент, якщо його використовують під час реімплантації, а якщо їх додають, то чи варто адаптувати антибіотики до інфекційного агента. На це запитання отримано вичерпну відповідь в іншому місці консенсусного документа з посиланням на всю допоміжну літературу. Однак ми вважаємо, що додавання цільових антибіотиків до цементу, якщо їх використовують під час реімплантації, також може відіграти роль у зниженні частоти наступних невдач.

Підсумовуючи, зауважимо, що з огляду на наявні дані, рекомендуємо, щоб тип антибіотиків, які додають до цементного спейсера, був спрямований на інфекційний організм(и) і їхню сприйнятливість, як це визначено передопераційною культурою. У випадках культуральнонегативних ППІ варто приділити пильну увагу додаванню антибіотиків широкого спектра дії до цементних спейсерів, які мають активність проти найпоширеніших організмів, які спричиняють ППІ.

Автори: *Valeriy Murylev, Matthew W. Squire, Lars Frommelt, Solmaz Saleri, Justin Greiner*

ЗАПИТАННЯ 4: Який антибіотик(и) варто додавати в цементний спейсер у пацієнтів із перипротезною інфекцією суглоба, спричиненою мультирезистентними організмами?

Рекомендація: У разі перипротезної інфекції суглоба, спричиненої MRSA/MRSE, ванкоміцин має бути доданий у спейсер із кісткового цементу. У штамах, стійких до ванкоміцину, зокрема ванкоміцинорезистентних ентерококах (VRE), або в мультирезистентних грамнегативних випадках ППІ потрібно обов'язково приймати індивідуальні рішення на підставі аналізу чутливості мікроорганізмів, тому наполегливо рекомендуємо проконсультуватися з мікробіологом/фахівцем з інфекційних захворювань.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 99 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 1 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Стійкими до лікарських засобів патогенами в контексті перипротезної інфекції суглоба є метицилінорезистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилінорезистентний *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) або ванкоміцинорезистентний *Enterococcus* і множинні стійкі грамнегативні мікрорганізми.

Більшість ППІ спричинені грампозитивними коками, включно з різновидами *Staphylococcus* [1], а в деяких джерелах повідомляють про стійкі до метициліну мікроорганізми, які становлять до 74 % ППІ [2]. У лікуванні ППІ, спричинених MRSA, ванкоміцин зазвичай використовують в антибіотикотерапії, додаючи його в кістковий цемент, а також застосовуючи для внутрішньовенного лікування [3]. Успішний клінічний контроль хронічної ППІ, спричиненої метицилінорезистентними організмами, варіює від 48 % до 89 % [4, 5] у кульшовому суглобі й від 60 % до 74 % [6, 7] у колінному суглобі, якщо використано ванкоміцин у двоетапному ревізійному ендопротезуванні.

Оптимальна комбінація антибіотиків у поліметилметакрилатному цементі не відома. Більшість хірургів вважає за краще додавати в цемент від 2 до 4 г ванкоміцину й аналогічну дозу аміноглікозиду, зокрема гентаміцину або тобраміцину. Додавання двох антибіотиків до цементу має кілька переваг, включно з передбачуваною синергією між ванкоміцином і гентаміцином щодо грампозитивних бактерій [8, 9] і поліпшеною елюцією антибіотиків зі спейсера [10, 11]. Ба більше, ця комбінація антибіотиків знижує ризик зростання бактерій на поверхні цементного спейсера, що може позитивно позначитися на контролі інфекції [10]. Системна токсичність може виникнути внаслідок вимивання антибіотиків із цементних спейсерів. Отже, важливо забезпечити, щоб нирковий кліренс пацієнта і в'язкість цементу, які впливають на елюцію антибіотиків, враховували під час формування спейсера під час резекційного ендопротезування. Ниркова токсичність ванкоміцину є потенційним ризиком, тому варто контролювати функцію нирок [11, 12]. Проте Hsieh зі співавторами не спостерігали системних побічних ефектів, застосувавши високі дози ванкоміцину й азтреонаму в кістковому цементі у

46 пацієнтів із перипротезними інфекціями кульшового суглоба [13]. Крім того, Springer зі співавторами повідомили, що немає системних побічних ефектів від застосування високих доз ванкоміцину й гентаміцину в цементних спейсерах у серії із 36 випадків із перипротезною інфекцією колінного суглоба [14].

Щодо сприйнятливих до антибіотиків грамнегативних бактерій, то сильну активність мають цефалоспорини третього покоління [15], карбапенеми [16–19] і монобактамні антибіотики [13]. Вони зберігають свої антибактеріальні властивості після додавання в кістковий цемент, але демонструють різну тривалість антибактеріальної дії навіть у разі використання однієї й тієї самої дози антибіотика. Кінетика вивільнення антибіотика з кісткового цементу залежить від проникнення рідин у полімерну матрицю й дальшої дифузії розчиненого лікарського засобу з цементу [20]. Отже, обмежувальним фактором, що визначає антибактеріальну активність цементу, є ефективність елюції антибіотика.

Інформація щодо того, які антибіотики мають бути додані в цементні спейсери, щоб лікувати перипротезні інфекції, спричинені резистентними організмами, не дуже добре вивчена. Є кілька повідомлень, пов'язаних із лікуванням перипротезної інфекції, спричиненої MRSA та MRSE, і ще менша кількість публікацій, пов'язаних із лікуванням перипротезної інфекції, спричиненої мультирезистентними грамнегативними організмами. Якщо додавати в цемент антибіотики, потрібно враховувати безліч факторів, які включають вивчення ниркової функції пацієнта, антибіотикограми, типу використовуваного цементу, профілю алергії пацієнта тощо. Крім того, варто зважати на інші супутні захворювання, тривалість і тип внутрішньовенних/пероральних антибіотиків, які використовують після розміщення спейсера, а також якість кістки та м'яких тканин.

Метою додавання антибіотиків у цементні спейсери є забезпечення високого рівня вимивання антибіотиків в уражений суглоб, який виходитиме за межі мінімальної інгібувальної концентрації в організмі, уникаючи водночас потенційної системної токсичності ліків [14, 21]. Важливо зазначити, що іноді альтернативні антибіотики можуть додавати у спейсер на основі профілю алергії пацієнта.

Автори: *Thomas Turgeon, Scott Sporer*

ЗАПИТАННЯ 5: Які протипоказання до застосування антибіотиків у цементному спейсері?

Рекомендація: Крім сценарію, у якому в пацієнта в анамнезі наявна тяжка несприятлива реакція на кожен із термостабільних антибіотиків, призначених для використання в цементних спейсерах у разі ендопротезування суглобів, немає певних протипоказань, щоб використати антибіотики в цементному спейсері.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 90 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 4 % (переважна більшість, сильний консенсус)

Обґрунтування

Немає жодних проспективних досліджень, які порівнюють використання цементних спесерів з антибіотиками й без них. У невеликому рандомізованому контрольованому дослідженні Cabrita зі співавторами оцінювали пацієнтів зі

спейсерами, навантаженими ванкоміцином, і без спейсерів [1]. Рівень контролю над інфекцією й результати лікування були набагато кращі, якщо використані спейсери з антибіотиком; однак не можна відокремити переваги просто наявності спейсера від наявності спейсера, навантаженого антибіотиком. Ретроспективне оцінення 120 випадків не виявило переваг у ліквідації інфекції з використанням спейсера з антибіотиками, але також не виявило побічних ефектів від їхнього використання [2].

Немає досліджень, у яких описували б перевагу відмови від антибіотиків у цементному спейсері, використовуваному в лікуванні інфекції.

Є безліч повідомлень про нефротоксичність, пов'язану із застосуванням аміноглікозидів та інших антибіотиків [3–13]. Рекомендації передбачають моніторинг ниркової функції й інших клінічних параметрів та якомога швидший розгляд видалення спейсера в разі наявної ниркової дисфункції. З усіх цих повідомлень дві статті рекомендують уникати аміноглікозидних антибіотиків у пацієнтів із ризиком розвитку ниркової недостатності [12]. Також помітили підвищену чутливість до піперациліну/тазобактаму [14]. Ванкоміцин був пов'язаний із системними побічними реакціями в разі додавання в цементні спейсери [10, 15]. Це свідчить про те, що, може, варто не використовувати певні антибіотики в цементному спейсері в конкретному випадку, але це не означає, що антибіотиків узагалі варто уникати.

Крім анамнезу з алергічною реакцією на певний антибіотик, яка загрожує життю [15], жодне з опублікованих досліджень або повідомлень не наводить прямого протипоказання до додавання антибіотиків у цемент спейсера в лікуванні інфекції. Є гіпотетичний сценарій протипоказання до всіх наявних антибіотиків у пацієнта, у якого в анамнезі були тяжкі побічні реакції на кожен із термостабільних антибіотиків, що їх можуть використовувати в цементних спейсерах під час ендопротезування суглоба. Проте немає опублікованих звітів про випадки такого сценарію.

Автори: *Michael J. Petrie, John O'Byrne, Kier Blevins, Ian Stockley*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи зменшує використання хірургічних дренажів ефективність насичених антибіотиками цементних спейсерів?

Рекомендація: У сучасній літературі вказано, що використання хірургічних дренажів не знижує загальної ефективності насичених антибіотиками цементних спейсерів.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 85 %, не погодилися — 10 %, утрималися — 5 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

У наукових джерелах зазначають, що немає жодної користі від використання дренажу закритого всмоктування (ДЗВ) після первинного тотального ендопротезування суглобів [1–3]. Крім того, багато дослідників дійшли висновку, що ДЗВ дорогий і може мати негативний вплив на ранні функційні результати в пацієнтів із первинним ТЕС [4]. Однак користь використання ДЗВ у разі ТЕС ще належить визначити. На відміну від первинного ТЕС ревізійне ТЕС, як показано, збільшує

крововтрату, збільшуючи ускладнення в рані й утворюючи гематоми через більшу операційну складність [5]. Потенційна цінність використання дренажу закритого типу для ревізійного тотального ендопротезування суглобів полягає в переконанні, що зниження такого тампонадного ефекту гематоми може привести до ліпшого загоєння ран і ліпших функційних результатів. Рандомізоване проспективне дослідження, що порівнює групи із дренажем закритого типу й без нього, не показало помітних відмінностей у задоволеності пацієнтів, рівнях болю й ранніх функційних результатах для пацієнтів, які зазнали асептичної ревізії [6]. Однак є багато суперечок щодо того, яку роль у перипротезних інфекціях суглобів відіграє дренаж закритого типу після ревізійного тотального ендопротезування й чи потрібно використовувати дренаж закритого типу, коли встановлений цементний спейсер з антибіотиками.

Вплив ДЗВ на локальні концентрації антибіотиків після розміщення цементних спейсерів вивчено недостатньо. У 2006 році Hsieh зі співавторами повідомили про серію із 46 пацієнтів, які зазнали двоетапної ревізії кульшового суглоба. Дренажі поміщали на сім днів і використовували їх, щоб вимірювати рівень антибіотиків (ванкоміцин) з 1 по 7 день [7]. Були порівняні сироваткові рівні антибіотиків і рівні антибіотиків в ураженому суглобі в середньому через 107 днів після операції на першому етапі. Зауважено, що концентрації антибіотиків були вищі за мінімально потрібний рівень, що свідчить про істотну елюцію антибіотиків попри розміщення дренажу. У 2009 році Hsieh зі співавторами оцінили дренажну рідину 42 пацієнтів, у яких були спейсери з гентаміцином після інфікованого тотального ендопротезування кульшового суглоба. Вони дійшли висновку, що рівні антибіотиків у дренажній рідині також були на клінічно ефективному рівні [8].

У 2009 році Anagnostakos зі співавторами повідомили про серію із 28 пацієнтів, що мали інфекцію після тотального ендопротезування кульшового суглоба. Спейсери були використані в 17 пацієнтів, а кульки — в 11 пацієнтів. Дренажі тримали доти, доки виділення становили не менш ніж 50 мл за добу, і водночас оцінювали локальні концентрації ванкоміцину й гентаміцину. Дослідження виявило, що кульки показали кращу швидкість елюції антибіотика, ніж спейсери [9]. Це могло бути наслідком збільшення площі поверхні, якщо використані кульки, як вектора для елюції антибіотика. Крім того, варто наголосити на дослідженні Regis зі співавторами, які вивчали 7 пацієнтів із перипротезною інфекцію суглоба після тотального ендопротезування кульшового суглоба. Дренажі були розміщені на 24 години, а дренажна рідина отримана через 1 і 24 години. Концентрацію антибіотика й бактерицидні титри аналізували відносно до штамів стафілокока. Концентрації ванкоміцину й гентаміцину були бактерицидні через 1 і 24 години, показуючи, що дренаж не знижував ефективності елюції [10]. Balato зі співавторами залучили 18 пацієнтів у проспективне дослідження, у якому 10 пацієнтів із перипротезною інфекцією кульшового суглоба і 8 колінного суглоба зазнали двоетапної ревізії з розміщенням дренажів на 48 годин. Зразки збирали 15 разів протягом 48 годин. Концентрації антибіотиків були найвищі через одну годину й найнижчі через 48 годин. Однак бактерицидні концентрації антибіотика були виявлені через 48 годин, що свідчить про ефективну елюцію після розміщення дренажу [11].

Крім того, дослідження Bertazzoni зі співавторами показало результати, аналогічні тим, про які згадували раніше. Вони використовували дренажі, щоб вимірювати концентрації антибіотиків у разі застосування спейсера з комбінацією ванкоміцину й гентаміцину у 12 пацієнтів протягом 24 годин після ревізійного ендопротезування кульшового й колінного суглобів [12]. Вони дійшли висновку, що концентрації гентаміцину й ванкоміцину були бактерицидні й мали сильну інгібувальну дію на метицилінорезистентний штам *Staphylococcus aureus* і коагулазонегативні штами *Staphylococci*. Це продемонструвало, що дренажі не знижували ефективності швидкості елюції антибіотика зі спейсера. Інше дослідження, яке провели Isiklar зі співавторами, повідомило про схожі результати для спейсерів з одним ванкоміцином [13]. Kelm зі співавторами використовували новий тип дослідження (використовуючи аналізи як in vivo, так і *in vitro*), щоб дослідити спейсери 10 пацієнтів, яким виконали тотальне ендопротезування кульшового суглоба [14]. Спочатку були імплантовані спейсери, а дренажну рідину оцінювали кожні 24 години протягом 7 днів. Спейсери були видалені в середньому через 9 тижнів, і вони були проаналізовані щодо концентрації антибіотиків, що залишилися після імплантації. Було встановлено, що після видалення концентрація антибіотика все ще була достатня, щоб пригнічувати ріст бактерій (навіть з огляду на розміщення дренажу до 7 днів). Дальші дослідження з використанням моделей на тваринах, у якому дренажі можуть залишатися на місці набагато довше, вимірювали вивільнення антибіотиків терміном до 7 тижнів [15].

Вищезазначені дослідження показують, що наявність дренажу не зменшує мінімальної бактерицидної концентрації антибіотиків, що вивільняються з імплантованого спейсера, наповненого антибіотиками. Не було жодних доказів, які підтверджують те, що наявність дренажів збільшила ризик повторного зараження. Проте в ретроспективному огляді, що включав 82 пацієнтів, які зазнали двоетапної ревізії, Jung зі співавторами зазначили, що збільшення часу наявності дренажу як незалежний чинник ризику для тривалого підтікання з рани побічно було важливим предиктором ранової інфекції [16].

Отже, дренажі видалятимуть суглобову рідину, а отже, видалятимуть антибіотики із суглоба, і це, ймовірно, тільки частина загальної елюції антибіотика. Щойно дренажі будуть повністю видалені, елюція має тривати локально на ефективних рівнях, що підтверджують вищезгадані дослідження.

Автори: *Samuel Wellman, Biagio Moretti, Lluís Font-Vizcarra, Andrew Battenberg*

ЗАПИТАННЯ 7: Чи можна повторно використати заражений протез як спейсер під час резекційного ендопротезування після інтраопераційного автоклавування?

Рекомендація: Численні дослідження показали, що повторне використання компонентів протеза під час ендопротезування колінного суглоба після автоклавування не призводить до повної ліквідації інфекційного агента. Хоч це прийнятний варіант, є потенційні юридичні наслідки, пов'язані з повторним використанням компонентів, які попередньо зазнали автоклавуванню, відповідно не розроблено належного стандарту для автоклавування цих компонентів. Тому повторне використання компонентів після автоклавування в разі резекційного ендопротезування, особливо для колінного суглоба, можна використати, лише коли належних компонентів артикулювального спейсера немає або є економічні міркування.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 82 %, не погодилися — 10 %, утрималися — 6 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

У літературі повідомляють про кілька типів антибактеріальних спейсерів. Вони призначені, щоб зберегти потенційний простір для дальшої реімплантації й доставити високі дози місцевих антибіотиків із цементу. Спейсери можуть бути або статичні, або динамічні. Динамічні спейсери забезпечують рух у кульшовому й колінному суглобах, зберігають довжину кінцівки й часткове навантаження під час періоду лікування. Динамічні спейсери для кульшового й колінного суглобів можуть бути виготовлені з нових компонентів, цементних форм або методом автоклавування видалених компонентів. Інформація із джерел про статичні й динамічні спейсери колінного суглоба неоднозначна, але є деякі свідчення, що можливий діапазон руху може бути краще при використанні динамічних спейсерів [1].

Повторне використання автоклавованого стегнового компонента (АСК) як спейсера в разі перипротезних інфекцій колінного суглоба уперше описав Hofmann зі співавторами [2]. Клінічні дані з кількох наступних досліджень підтверджують повторне використання АСК (таблиця 1), хоч вони й належать до досліджень рівня III–IV і мають недостатню потужність. Hofmann зі співавторами повідомили, що протягом 2–12 років проводили дослідження з використанням АСК і продемонстрували, що 44 із 50 пацієнтів (88 %) зазнали успішної реімплантації й не мали інфекції під час останнього відвідування [2]. Lee зі співавторами також повідомили, що 19 із 20 пацієнтів були успішно вилікувані з використанням АСК і кісткового цемента з антибіотиком [3]. Anderson зі співавторами повідомили про 25 пацієнтів зі спейсером АСК, виявивши 4 % невдалих результатів, із відмінними показниками рухів і за шкалою Knee scores в інших випадках [4]. Emerson зі співавторами порівняли пацієнтів, яких лікували до 1995 року статичним цементним спейсером, із пацієнтами, яких лікували після 1995 року динамічним спейсером АСК [5]. На останньому контрольному візиті пацієнти з АСК досягли набагато кращої середньої амплітуди руху (107,8 проти 93,7°), тоді як не було статистичної різниці в рівні реінфекції, тобто 9 % для АСК проти 7,6 % для статичних спейсерів. Chen зі співавторами повідомили про серію з 18 пацієнтів, 10 із яких отримали АСК, а 8 — статичні цементні спейсери [6]. Подібно до Emerson зі співавторами, вони повідомили про кращі можливості руху в середньому діапазоні у групі АСК (94,5°), ніж зі статичним цементним спейсером (74,3°), без статистичної різниці в ризику повторного зараження. Jamsen зі співавторами подали ретроспективну серію з 34 пацієнтів, 24 із яких встановлено АСК, а 10 — цементні спейсери, зроблені вручну [7]. Автори описали найкращі функційні показники з АСК, які не збільшують ризику повторного зараження. Kalore зі співавторами повідомили про ретроспективне порівняння АСК із використанням нових стегнових компонентів стегнової кістки й поліетилену, з цементними спейсерами, сформованими вручну в 53 пацієнтів [8]; показники інфекційного контролю становили 66 %, 87,5 % і 63 % відповідно, різниця статистично не різнилася в цій досить невеликій вибірці. Важливо зазначити, що вартість імплантатів для групи АСК у середньому становила 932 долари США проти 3 500 доларів США для двох інших груп.

Таблиця 1. Огляд клінічних досліджень

Вивчення	Кількість колін	Протокол автоклавування	Тип стегнового компонента	Тип великогомілкової вставки	Середнє значення (діапазон)	Повторна інфекція
Емерсон зі співавторами, 2002 [5]	48 колін. Досліджувана група (АС спейсер): 26 Контрольна група (спейсер статичного типу): 22	АС FC (недеталізований протокол)	Метал-PE цементний спейсер	Нова поліетиленова вставка	Дослідження: 3,8 року (2,6–6,4). Контроль: 7,5 року (2,8–12,7).	Дослідження: 2/26 (7,7 %). Контроль: 2/22 (9 %).
Куклер, 2005 [14]	44 коліна	АС FC і PE вставка протягом 10 хв	Метал-PE цементний спейсер	PE вставка, що автоклавувалася	5,4 року (2–10)	1/44 (2,27 %)
Хофманн зі співавторами, 2005 [2]	50 колін	АС FC* (недеталізований протокол)	Метал-PE* цементний спейсер	Нова поліетиленова вставка	73 місяці (24–150)	6/50 (12 %)
Хуан зі співавторами, 2006 [15]	19 пацієнтів (21 коліно)	АС FC та PE вставка (недеталізований протокол)	Метал-PE цементний спейсер	Автоклавована PE вставка	52,2 місяця (30–102)	1/21 (4,76 %)
Ямсен зі співавторами, 2006 [7]	30 колін Досліджувана група (АС спейсер): 22 Контрольна група (спейсер статичного типу): 8	АС FC та PE вставка (недеталізований протокол)	Метал-PE цементний спейсер	Автоклавована PE вставка	Дослідження: 25 місяців (2–68 років). Контроль: 49 місяців (2–86 років).	Дослідження: 2/22 (9 %). Контроль: 2/8 (25 %).
Пітч зі співавторами, 2006 [16]	33 коліна	АС FC та PE вставка (недеталізований протокол)	Метал-PE цементний спейсер	Автоклавована PE вставка	28 місяців (12–48)	3/33 (9 %)
Андерсон зі співавторами, 2009 [4]	25 колін	Не доступно	Метал-PE цементний спейсер	Нова поліетиленова вставка	54 місяці (24–108)	1/25 (4 %)
Калоре зі співавторами, 2012 [8]	53 коліна Досліджувана група (АС спейсер): 15 Новий FC (NFC) і PE вставка: 16 Цемент-цемент спейсер (SMC*): 22	FC очищають за допомогою бетадину, потім АС (недеталізований протокол)	Метал-цемент спейсер	-	39 місяців Дослідження: 73 місяці (37–105) NFC: 19 місяців (12–32) SMC: 32 місяці (14–56)	Дослідження: 2/15 (13,3 %) NFC: 1/16 (6,25 %) SMC: 2/22 (9 %)
Кім зі співробітниками, 2013 [17]	20 колін	АС FC при 137°C протягом 7 хвилин	Метал-PE цементний спейсер	Нова поліетиленова вставка	22,3 місяця (14–60)	2/20 (10 %)
Лі зі співавторами, 2015 [3]	19 колін	АС FC при 132°C протягом 30 хвилин	Метал-цемент спейсер	-	29 місяців (24–49)	1/20 (5 %)
Чен зі співавторами, 2016 [6]	18 колін. Досліджувана група (АС спейсер): 10 Контрольна група (спейсер статичного типу): 8	АС FC при 137°C протягом 7 хвилин	Досліджувана група: метал-цемент спейсер Контрольна група: статичний спейсер	-	Дослідження: 32 місяці (24–46) Контроль: 40,8 місяця (25–56)	Дослідження: 2/10 (20 %). Контроль: 1/8 (15 %).

*Примітка: АС — автоклав; FC — стегновий компонент; PE — поліетилен; SMC — зроблені в силіконових формах компоненти.

Як нам відомо, є тільки одне дослідження щодо повторного використання компонентів кульшового суглоба в разі резекційного ендопротезування. Etienne зі співавторами вперше повідомили про хірургічну техніку повторної імплантації видаленої ніжки ендопротеза після автоклавування або нової недорогої ніжки з новою ацетабулярною вставкою [9]. Вони опублікували відмінні результати у 31 з 32 пацієнтів; проте інформація щодо кількості пацієнтів, які отримували повторно стерилізовану ніжку, і деталей протоколу автоклавування не було.

Виникають запитання щодо абсолютної стерильності автоклавованих компонентів через невелику кількість досліджень, де безпосередньо використовували цю методику. Lyons зі співавторами культивували мазки із 6 видалених стегнових компонентів як до, так і після 45-хвилинного циклу автоклавування при 121°C [10]. Автоклавування змогло вбити більшість видів бактерій як фенотипів планктону, так і біоплівки на поверхні гладкого матеріалу з кобальту і хрому (CoCr). Потім 6 стерильних компонентів інокулювали різними організмами й тести повторювали; знову-таки жоден організм не виріс після автоклавування. Крім того, електронно-мікроскопічний аналіз інокульованих зразків показав різке зменшення біоплівки після автоклавування. Однак у дослідженні використовували незрілі біоплівки (усього 24 години росту), тоді як формування біоплівки на поверхні імплантату in vivo, імовірно, відбувається протягом кількох днів, а то й місяців. Leary зі співавторами повідомили, що автоклавування за 121° C протягом 30 хвилин не змогло видалити біоплівки золотавого або епідермального стафілокока з поверхні CoCr дисків, але додаткове попереднє оброблення 4 % розчином хлоргексидину глюконату з використанням щітки допомагало успішно позбутися біоплівки [11]. Крім того, у нещодавньому дослідженні Williams зі співавторами оцінювали різні температурні режими та тривалість автоклавування для видалення мономікробних і полімікробних біоплівок із 8-денним терміном дозрівання [12]. Хоч 10 хвилин автоклавування за 132°C зробили всю біоплівку нежиттєздатною культурою, біоплівка справді залишилася на досліджених титанових матеріалах. Клінічне значення залишилося не зрозумілим, особливо в переведенні цих результатів з титанового матеріалу на CoCr-імплантати, використовувані з АСК. Використання 4 % розчину хлоргексидину глюконату, як показали Leary зі співавторами, може розв'язати цю потенційну проблему [11].

Усі серії в цій галузі малі та схильні до помилки типу II, однак, клінічна література, узята в цілому, послідовно пропонує еквівалентну ліквідацію інфекції між різними стратегіями, включно з використанням АСК. Крім того, лабораторне дослідження Lyons зі співавторами демонструє ефективність автоклавування на мікробіологічному й мікроскопічному рівні [10], а використання хлоргексидинового розчину та щітки перед автоклавуванням може ще більше виключити можливість появи нежиттєздатних залишків біоплівки [11]. Хоч наявні клінічні дані й економічна ефективність АСК роблять його цікавим варіантом лікування, багато лікарень обмежують реімплантацію компонентів стегна й коліна після повторної стерилізації в автоклаві. Центр контролю захворювань (Centre Disease Control and Prevention (CDC), Асоціація медичних сестер (Association of perioperative Registered Nurses (AORN)), медичні установи, компанії, що займаються імплантацією, і медичні консультативні групи

не наважуються тимчасово використовувати імплантати з медичних, юридичних і фінансових причин [10]. У 2016 році директива, видана Департаментом у справах ветеранів (Department of Veterans Affairs), свідчила, що небіологічні імплантати не повинні стерилізуватися в автоклаві й така стерилізація можна використовувати головно в екстрених випадках [13]. З огляду на ці обмеження, метод АСК можна використовувати, коли належні компоненти артикулювального спейсера недоступні або коли економічні обставини роблять це необхідним. У майбутньому мають провести дослідження, щоб стандартизувати протокол стерилізації й методи використання спейсерів у великій вибірці пацієнтів.

Автори: *Pedro Barreira, Daniel Berry*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи потрібно ревізувати або видаляти артикульовані спейсери, насичені антибіотиком, після того як трапився вивих?

Рекомендація: Якщо спейсер не притискається до шкіри з неминучим некрозом/виразкою, що призведе до тяжкої, прогресивної втрати навколишніх м'яких тканин або кісток, не призводить до нервово-судинного передавлювання або відчутного болю та втрати працездатності пацієнта, то вивихнутий або тріснутий насичений антибіотиком спейсер можна залишити на місці до остаточної операції другої стадії.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 89 %, не погодилися — 8 %, утрималися — 3 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування:

Насичені антибіотиком цементні спейсери використовують після резекційної артропластики як частину двоетапної процедури реендопротезування. Обґрунтування щодо використання спейсерів полягає в тому, щоб забезпечити місцеве доставлення антибіотиків при заповненні простору, що залишається після видалення компонентів. Спейсери також можуть полегшувати оперативний доступ під час другої стадії реімплантації і, залежно від їхньої конфігурації, можуть поліпшити функцію під час інтервалу між стадіями реімплантації. Спейсери можна класифікувати як статичні та артикульовані. Існують численні проблеми, які можуть виникати при використанні спейсерів і залежать від типу використовуваних спейсерів (табл. 3).

Таблиця 3. Короткий виклад досліджень у літературі, у яких повідомлено про ускладнення, спричинені спейсером з антибіотиком у кульшовому й колінному суглобах.

Автори:	Рік	Кількість	Вік (р)	Чол/жін	BMI (кг / м ^{2})	1°-2° T (D)	Термін спо-стереження (міс)	Ускладнення	Лікування
Lau	2016	72 колінні суглоби	70,2 ± 1,8	5/26	32,41± 6,4	28,2 ± 80,8	44,9 ± 29,8.		Якщо є підвивих артикулювального спейсера, зв'язані та напівзв'язані системи колінного суглоба, а також аугменти повинні бути доступні під час реімплантації
Faschingbauer	2015	133 колінні суглоби	70,1 ± 9,9	69/64				Перелом/тріщина великогомілкової кістки (n 9–6,8 %); перелом/тріщина стегнової кістки (n 3–2,3 %); перелом спейсера (n 1–0,8 %); підвивих надколінника (n 1–0,8 %)	Незрозуміло в статті
Faschingbauer	2014	138 кульшових суглобів	69,3 ± 10,5				Перелом спейсера (n12 = 8,7 %) 50 % зламаних спейсерів лишалися стабільними, інша половина потребувала заміни спейсера. Перипротезний перелом стегна (n1 = 0,7 %) — оперативне лікування Дислокація з одночасним переломом спейсера (n1 = 0,7 %); протрузія в таз (n1 = 0,7 %)	Дислокація (n 12 = 8,7 %)	Закрите вправлення та іммобілізація в 4 із 12 вивихів. Усі інші спейсери піддалися ревізії.
Jung	2009	88 кульшових суглобів	70	43/39		90	54	Дислокація (n15 = 17 %)	12 пацієнтів: консервативне лікування шляхом вправлення і іммобілізації ортезом. Інші: в одному випадку (комбінація вивиха та перелому спейсера) — заміна спейсера; два випадки (періодичні вивихи спейсера і невдале консервативне лікування): резекційна артропластика.
								Перелом спейсера (n9 = 10,2 %)	7 (в дистальній частині спейсера) -безсимптомно. Два інших випадки (переломи шийки спейсера): заміна спейсера.
								Перипротезнийперелом стегна (n12 = 13,6 %) Перелом спейсера (n9 — 10,2 %) Перипротезний перелом стегнової кістки (n12 — 13,6 %)	4 з тріщиною стегна: консервативне лікування; 5 на першому етапі: імплантація стегнового цвяха, покритого антибіотиком й імплантація спейсера зверху; 1 (відрив малого вертлюга) рефіксація церкляжем; 1 перелом стегна під спейсером: імплантація покритої антибіотиком ніжки протеза, розміщення спейсера-головки на шийці

Колінний суглоб

У дослідженні Struelens зі співавторами [1] 57 % пацієнтів відчували проблеми, пов'язані з використанням артикуляційних спейсерів у коліні. З них 45 % були незначними проблемами, як-от нахил спейсера й медіолатеральний зсув. У їхній когорті 12 % спейсерів мали перелом, вивих або підвивих. Можливими причинами підвивиху або дислокації спейсерів є недостатнє напруження м'яких тканин і/або неправильне позиціонування спейсера. Крім того, виготовлені артикуляційні спейсери зазвичай мають обмежену кількість розмірів і неадекватну морфологію, що забезпечує мінімальну стабільність. Артикуляційні спейсери розраховані переважно на адекватне натяжіння м'яких тканин навколо суглоба для стабільності та функціонування, а м'які тканини часто мають певний компроміс у цій ситуації.

М'які тканини не завжди винні в нестабільності, пов'язаній зі спейсерами. Навіть тоді, коли належне їх напруження відновлюється під час операції, подальші втрати кісткової тканини можуть призвести до руху та осідання спейсера, що призводить до нестабільності та дислокації. У дослідженні Lau зі співавторами [2] повідомляли, що сагітальний підвивих спейсерів був пов'язаний із дефектами великогомілкової кістки. У цьому дослідженні було встановлено, що корональний підвивих корелює з більшими кістковими дефектами на стегновій стороні, хоча цей висновок не досяг статистичної значущості. Lanting зі співавторами [3] виявили, що спейсери колінного суглоба з підвивихом більше ніж на одне стандартне відхилення від середнього значення в сагітальній площині мали нижчі ранні та середньострокові показники функцій колінного суглоба за шкалою Knee Society Function Scores, але не показали жодного значного відхилення в інших оцінках пацієнтів, зокрема Medical Outcomes Study Short Form-12 (SF-12), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Корональний підвивих не вплинув на жодну з цих оцінок.

Кульшовий суглоб

Є менше повідомлень, пов'язаних з ускладненнями спейсерів у кульшових суглобах. У дослідженні Jung зі співавторами [4] повідомляли про загальну частоту ускладнень зі спейсерами кульшового суглоба 40,8 % (тобто 17 % вивихів, 10,2 % переломів спейсера, 13,6 % переломів стегнової кістки). Ці цифри не були підтверджені Faschingbauer зі співавторами [5], у яких загальний рівень механічних ускладнень становив 19,6 % (тобто перелом спейсера 8,7 %, дислокація 8,7 %, перелом стегнової кістки 0,7 %, протрузія в таз 0,7 %, дислокація та перелом спейсера 0,7 %). За даними Faschingbauer зі співавторами, у 50 % хворих залишалися безсимптомними переломи спейсера (коли перелом відбувався на ділянці ніжки спейсера) і показали стабільний стан, тоді як інша половина потребувала ревізії спейсера. Перелом проксимального відділу стегнової кістки відбувся в одного з досліджуваних пацієнтів (0,7 %), який лікували оперативно. Закрита репозиція та іммобілізація були можливі лише в чотирьох із 12 дислокацій. Усі інші пацієнти з вивихом спейсера потребували ревізійної операції із заміною спейсера.

5.5. Двоетапне ревізійне ендопротезування

Автори: *Arash Aalirezaie, Job Diego Velázquez Moreno, Dirk-Jan Moojen*

ЗАПИТАННЯ 1: Який оптимальний термін для реімплантації при двоетапній ревізійній артропластиці кульшового й колінного суглобів?

Рекомендація: Оптимальних термінів для реімплантації при двоетапній ревізійній артропластиці кульшового і колінного суглобів не встановлено. Реімплантація може бути проведена, коли лікар вважає, що інфекція знаходиться під контролем.

Рівень доказовості: середній.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 4 %, утрималися: 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування:

Немає переконливих доказів для визначення оптимального часу між видаленням та реімплантацією ендопротеза в двоетапній артропластиці при перипротезних інфекціях. Результати досліджень показали, що час реімплантації коливається від декількох тижнів до декількох місяців або навіть років [1–11]. Дослідники використовували різні показники успішності або невдачі при двоетапній артопластиці, а також різні змінні, що впливають на терміни реімплантації. Через цю неоднорідність не можливо однозначно відповісти на це питання. Успіх лікування двоетапною артропластикою коливається в межах <70 % і 100 % без прямої кореляції з інтервалом проміжку часу [1, 2, 6, 7, 9, 11].

Кілька досліджень повідомляли про час реімплантації та її вплив на успіх або невдачу. Haddad зі співавторами повідомляли про сталий рівень показників реінфекції після зменшення інтервалу до 3 тижнів [5]. Sabry зі співавторами встановили, що збільшення тривалості між видаленням та реімплантацією було пов'язано з більш високими показниками рецидиву інфекції у виборці з 314 інфікованих пацієнтів після тотальної артопластики колінних суглобів, які проходили двоетапну ревізійну артропластику [7]. Середній інтервал між стадіями становив 103 дні (діапазон 2–470 днів). Дослідження Kubista зі співавторами [8] також виявили, що більш тривалий період часу між встановленням спейсера й реімплантацією був пов'язаний із підвищеним рецидивом Перипротезної інфекції. Натомість Babis зі співавторами отримали 100 % успішності при тривалому інтервалі — 9 місяців (діапазон 8–12 місяців) у групі пацієнтів із високим відсотком мультирезистентних бактерій [9].

Одним із поширених переконань є те, що затримка другого етапу — реімплантації — призведе до більш високого рівня успішності лікування. Однак це переконання не ґрунтується на достовірних доказах і може призвести до непотрібно тривалого інтервалу та пов'язаного з ним розвитку інфекції. Aali-Rezaie зі співавторами [10] у недавньому великому ретроспективному когортному дослідженні, що оцінює пацієнтів із двоетапною ревізійною артропластикою, демонструє ,що не було виявлено чіткого зв'язку між часом до реімплантації та негативним результатом лікування. Ба більше, вони виявили, що збільшення часу до реімплантації істотно не поліпшило успішності лікування при двоетапній ревізійній

артропластиці. Крім того, при дослідженні 76 інфекцій кульшового суглоба Vielgut зі співавторами виявили, що у пацієнтів, які пройшли реімплантацію між 4 і 11 тижнями, рівень успіху був значно вищий, ніж у пацієнтів після 11 тижнів [6].

При виборі оптимальних термінів для реімплантації більшість хірургів вважають за краще покладатися на комбінацію клінічних оцінок, як-от повністю вилікувана рана, відсутність болю і серологічні тести, що змінюються від антибіотикотерапії [11]. Різні дослідження рекомендують детальний аналіз лабораторних досліджень та клінічних змін для забезпечення повного контролю інфекції перед реімплантацією.

Автори: *Douglas Dennis, Thiago Busato, Michael Kelly, Yair D. Kissin*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи безпечно зберігати стабільну цементну мантію для подальшого використання у пацієнтів, які перенесли резекційну артропластику при ППІ?

Рекомендація: Ретельна обробка й видалення всього стороннього матеріалу, включно з цементом, повинні бути частиною резекційної артропластики під час лікування перипротезних інфекцій. Обмежені дані свідчать про те, що в суворих умовах і після ретельної хірургічної техніки стабільна цементна мантія в стегновій кістці може бути залишена на місці для подальшого використання, щоб мінімізувати пошкодження залишків стегнової кістки.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 63 %, не погодилися — 29 %, утрималися — 8 % (переважна більшість, слабкий консенсус).

Обґрунтування:

Історично резекційна артропластика при перипротезних суглобових інфекціях включала видалення всього чужорідного матеріалу, включно з цементом, оскільки ці матеріали можуть бути осередком для росту мікроорганізмів і розвитку персистенції інфекції [1–5]. Однак видалення цементної мантії збільшує час операції й викликає підвищену захворюваність пацієнтів через втрату кісткової тканини і переломи. Метод ревізії в цементі є корисною, добре описаною методикою, що використовується в асептичних умовах, щоб уникнути виснажливого видалення цементу, а отже, уникнути ускладнень, пов'язаних з екстракцією цементу [6–10]. Збереження інтактної цементної мантії у випадках резекційної артропластики при Перипротезних суглобових інфекціях мало б перевагу, щоб уникнути захворюваності, пов'язаної з її видаленням, і зробити подальшу реімплантацію технічно легшою.

Занепокоєння щодо збереження цемента в умовах ППІ було підтверджено дослідженнями in vitro. Kendall зі співавторами дослідили мікробний ріст стафілококових видів на поверхні навантажених антибіотиком цементних дисків, інкубованих у живильне середовище. Хоча саме середовище стерилізулося через 96 годин, ріст послідовно спостерігався на поверхні самих цементних дисків. Отже, цемент, здається, є придатним для продовження росту бактерій, незважаючи на введення антибіотиків [11]. Mariconda зі співавторами продемонстрували, що рідина навколо кісткового цемента з антібіотиком, який було оброблено ультразвуком, може

давати позитивні культури, навіть якщо аспіраційна рідина була культурально-негативною, що вказує на те, що мікрорганізми можуть зберігатися на збагаченому антибіотиком цементі [12]. Tunney зі співавторами та Minelli зі співавторами показали, що біоплівка може утворитися навіть на збагаченому антибіотиком цементі залежно від інокулята, типу і дози антибіотика [13, 14]. Хоча Griffin зі співавторами не змогли продемонструвати формування біоплівки в видалених спейсерах, Ма зі співавторами показали, що 30,7 % спейсерів мали бактеріальне забруднення під час другої стадії [15, 16]. Ці лабораторні дані повинні дати певну причину для занепокоєння щодо утримання спейсера в умовах інфекції, навіть якщо вони навантажені антибіотиками.

Клінічні дані з цієї теми надзвичайно обмежені. Є 2 серії випадків, які вивчають цю специфічну проблему, обидві пов'язані зі стабільною цементною мантією при ревізії тотального ендопротеза кульшового суглоба з приводу інфекції. Morley зі співавторами розглянули 15 двоетапних тотальних ревізійних артопластик кульшового суглоба із збереженням оригінальної цементної мантії і повідомили про відсутність повторної інфекції у 14 з 15 пацієнтів [17]. Автори використовували дуже суворі критерії відбору пацієнтів, включно зі стабільною цементною мантією, попереднім використанням кісткового цемента з антибіотиками, а також ретельною обробкою цементної мантії для видалення біоплівки й вивільнення антибіотиків як життєво важливих для успіху цієї техніки. Однак в аналогічному дослідженні Leijtens зі співавторами повідомили про успіх лише у двох із 10 пацієнтів, які пройшли двоетапне ревізійне тотальне ендопротезування кульшового суглоба при середньому спостереженні 26 місяців [18]. Варто зазначити, що в цьому дослідженні не згадували, чи містив наявний кістковий цемент антибіотики.

Існує дослідження лише IV рівня, що демонструє хороші результати зі збереженою стабільною цементною мантією для подальшого використання в артропластиці при лікуванні Перипротезної інфекції. Хоча ця методика представляє теоретичні переваги, у літературі відсутні надійні докази, які б підтримали її рутинне використання. Напрями для подальших досліджень можуть включати використання хімічних агентів для очищення, зокрема розведені повідон-йод, хлоргексидиновий розчин та/або препарати оцтової кислоти, які, як свідчать деякі докази, можуть допомогти видаляти мікроби й біоплівки [19]. Роль хімічних агентів для очищення від бактерій і біоплівки на поверхні збереженого цемента ще не вивчена. З подальшими дослідженнями відповідь на це запитання може стати відомою.

Автори: *Berend Willem Schreurs, Rudolf Poolman, Martijn Kuijpers, Ewout S. Veltman, Dirk Jan Moojen*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи повинні хірурги докладати зусиль для видалення цемента, який видавлений в таз або знаходиться у важких анатомічних положеннях у пацієнтів з перипротезною інфекцією?

Рекомендація: Хірург-ортопед повинен ретельно обміркувати, чи має потенційні переваги вилучення цементу з тазу або складних анатомічних ділянок відносно потенційних ризиків розвитку персистування інфекції.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 85 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 6 % (переважна більшість, сильний консенсус).

Обґрунтування

Як повідомляється, екструзія цементу під час первинної артропластики зустрічається у 25% пацієнтів [1]. Бактерії можуть утворювати біоплівку на сторонніх тілах у пацієнтів з перипротезною інфекцією [2]. Таким чином, у пацієнтів з перипротезними інфекціями, що проходять резекційну артропластику, рекомендується видаляти протез і весь сторонній матеріал, включаючи кістковий цемент, та проводити ретельне очищення. Чи сприяє ризику стійкої інфекції після ревізійної артропластики наявність цемента в тазу або в важких анатомічних ділянках не вивчалось.

Коли під час первинної артропластики відбувається екструзія цементу в таз або важкі анатомічні ділянки, існує ризик неврологічного ускладнення (обтураторний параліч нервів [3,4], із залученням стегнового (5) або сідничного нервів [8]), урологічного (наприклад, стороннє тіло в стінці сечового міхура [7]), або судинного ускладнення (при стисненні зовнішньої клубової вени [8]). Під час вилучення екструдованого цементу ризик цих ускладнень може бути ще більшим через маніпуляції, необхідні для вилучення.

В хірургів є загальноприйнятим, що чужорідний матеріал у інфікованому суглобі може покриватися біоплівкою, що утворюється заражаючим мікроорганізмом. Таким чином, при залишенні стороннього матеріалу під час резекційної артопластики та подальшій обробці, виникає теоретичний ризик збереження біоплівки та інфекції і, отже, потенційно може поставити під загрозу успіх хірургічної обробки. Остання догма насправді ніколи не була доведена в дослідженнях. Також відомо, що видалення чужорідних матеріалів, таких як цемент, з анатомічно чутливих та/або недоступних областей може вимагати більш широкого хірургічного підходу (такого як лапаротомія для видалення екструдованого в таз цементу) або операції на органах (наприклад, міхурі, кишечнику), судинах (наприклад, порожниста вена або великі вени), або нервах (наприклад, сідничний або сплетіння). Операція над цими структурами може загрожувати життю пацієнта та/або призвести до катастрофічних ускладнень. Таким чином, ми вважаємо, що хірурги повинні використовувати свої знання, коли мають справу з пацієнтами з ППІ та екструдованим цементом або іншими інородними матеріалами в анатомічно чутливих та/або недоступних місцях.

Автори: *Mohammad Ghazavi, Jeffey Lange, Mansour Abolghasemian, Paul Lichstein*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи підвищує ризик рецидиву інфекції на місці післяопераційної рани/перипротезної інфекції (ІОХВ/ППІ) застосування алотрансплантату, не насиченого антибіотиком, для пластики кісткових дефектів під час реімплантації?

Рекомендація: Немає ніяких доказів того, що використання алотрансплантата без антибіотика для лікування дефектів кістки під час реімплантації (після ППІ) збільшує ризик рецидиву ІОХВ/ППІ.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 88 %, не погодилися — 9 %, утрималися — 3 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Систематичні огляди проводилися з використанням баз даних «PubMed», «Cochrane Library», «SCOPUS» та «Google Scholars», а також були розглянуті відповідні документи. Під час огляду стало очевидним, що існує нестача інформації, яка б безпосередньо оцінювала лікування ППІ з використанням алотрансплантатів, не насичених антібіотиком. Загалом 51 статтю було переглянуто в повному обсязі. Докази узагальнено у наступних абзацах.

Після збільшення популярності використання кісткової тканини як алотрансплантата в онкохірургії в 1970-х [1], інфекція стала серйозною проблемою. Ранні повідомлення про інфікування становили від 13,2 % у Mankin зі співавторами [2] до 11,7 % Lord зі співавторами [3], а за ними — 7,9 % у розширеному звіті Mankin зі співавторами у 2005 році [4]. Усі автори вважали, що більш високі показники інфекції можна пояснити природою захворювання, кількістю, тривалістю та складністю хірургічних процедур, та вони не пов'язані з самим алотрансплантатом [2–4].

Tomford зі співавторами у ретроспективному дослідженні розглянули 324 пацієнти, які отримали алотрансплантати і показали незначну клінічну частоту інфікування. Частота, пов'язана з використанням великих алотрансплантатів, становила приблизно 5 % в пухлині кісток і 4 % при ревізійному ендопротезуванні кульшового суглоба [5]. Ці показники інфекції істотно не відрізнялися від показників, що були зареєстровані в подібних дослідженнях, в яких використовувалися стерилізовані протезні пристрої [6]. Одне з ранніх повідомлень щодо алотрансплантатів при ТЕКшС було опубліковане Berry зі співавторами [6]. Вони використали кісткові алотрансплантати у 18 хворих під час двоетапних ревізій септичного ТЕКшС. У середньому через 4,2 роки після реімплантації тільки 2 пацієнти мали рецидив інфекції (11 %).

Кілька ретроспективних досліджень оцінювали використання кісткових алотрансплантатів під час ТЕКшС, другого етапу планової двоетапної ревізії з приводу інфекції. Більшість цих досліджень продемонстрували показники рецидиву інфекції від 0 до 9 % у когортах, що складаються з 11–27 пацієнтів із середньостроковим та довгостроковим спостереженням [6–12]. Два дослідження повідомили менш вигідні проценти реінфекції 11 % (18 пацієнтів, середній термін спостереження 4,2 року) і 14 % (57 пацієнтів, середній термін спостереження 9 років) [13, 14]. Traore зі співавторами повідомили про більш високу частоту реінфекції в 20 % при терміні спостереження 3 роки [13]. Loty зі співавторами повідомили про вибірку з 90 хворих з 8 (9 %) випадками повторної інфекції протягом невідомого періоду спостереження, при використанні одноетапної ревізії кульшового суглоба при інфекції [14].

Lange зі співавторами здійснили систематичний огляд використання об'ємного алотрансплантата для ревізійного ТЕКшС під час другого етапу лікування і виявив повторну інфекцію у чотирьох з 43 (9,3 %) випадків при середньому спостереженні 6 років. Це було порівняно з частотою реінфекції, про яку повідомлялося для 2-х етапного ендопротезування без використання алотрансплантатів [15]. Alexeeff зі співавторами також не мали рецидиву інфекції при 11 ТЕКшС,

які пройшли двоетапну ревізію із використанням масивних структурних алотрансплантатів, термін спостереження в середньому становив 47,8 місяця [10].

Tsahakis зі співавторами повідомили про 15 випадків використання алотрансплантатів для хірургії колінного суглоба, а з трьох інфікованих колін у їх серії випадків рецидиву інфекції не було [16]. Wilde зі співавторами провели ретроспективний огляд 16 ревізійних ТЕКС із використанням алотрансплантатів. Були два інфікованих випадки, і жоден з них не зазнав повторного зараження [17]. Stockley зі співавторами дослідили 32 глибоко заморожені опромінені алотрансплантати, що були використані для реконструкції кісткових дефектів в 20 операціях на колінних суглобах із середнім спостереженням 4,2 року. У трьох колінах розвинулася інфекція (9,3 %), і на одному з них була ревізія з приводу інфекції. Однак вони не вважали, що алотрансплантат був джерелом інфекції [18].

Подальші дослідження Harris [19] виявили реінфекцію у наступних випадках (14 пацієнтів, включно з 2 інфікованими випадки), Моу зі співавторами [57] (15 структурних алотрансплантатів) і Engh зі співавторами [21] (35 алотрансплантатів) [56, 57, 58]. Газаві зі співавторами повідомили про 3 інфекції після процедур (7%), які використовували об'ємний алотрансплантат у 38 пацієнтів, включно з 3 інфекціями, після ревізії. Два з 3 випадків, у яких були попередні інфекції, зазнали реінфекції [59]. У доповіді Clatworthy зі співавторами на 52 випадках було 6 інфекцій, всі з яких пройшли ревізійне ТЕКС з об'ємним алотрансплантатом. У одного з 6 пацієнтів, які мали попередню інфекцію, розвинувся рецидив інфекції [60].

Дослідники повідомили про результати використання інтракційного алотрансплантата на другому етапі реімплантації у 53 інфікованих ТЕКшС. Після середнього періоду спостереження 53 місяці 4 пацієнти мали рецидив інфекції (7,5 %) [61]. У доповідях Dennis зі співавторами (32 алотрансплантата) та Garino зі співавторами (8 випадків алотрансплантатів) інфікування під час спостереження не було [62, 63].

Hockman зі співавторами розглянули 65 послідовних ТЕКС, включаючи 12 інфекцій при 5-річному спостереженні. У трьох з 12 (25 %) інфікованих випадків розвинулися реінфекція. Вони дійшли висновку, що коліна, в яких була безпосередньо інфекція, частіше піддаються реінфекції [64].

Bush зі співавторами розглянули варіанти реконструкції масивних втрат кісткової тканини і рекомендували використання алотрансплантата в деяких ситуаціях, включаючи хронічні інфекції [65]. Backstein зі співавторами повідомив про 68 випадків використання масивних алотрансплантантів для операції ТЕКС, і 11 з них були септичними ревізіями. Вони виявили 4 інфекції (6,5 %). Автори не зазначали, скільки з них мали операцію з септичним ускладненням. Вони вважали, що через великі розміри алотрансплантатної кістки та кількості попередніх операцій у пацієнтів рівень інфекції був мінімальний [66].

Lotke зі співавторами повідомили про 48 випадків, включаючи одну інфекцію, в ході якої була проведена імплантація алотрансплантата при ревізійному ТЕКС. При середньому періоді спостереження 3,8 року у них було 2 інфекції (5 %) [67]. Bezwada зі співавторами розглянули 11 колінних суглобів у 10 пацієнтів, яким була проведена ревізія з дистальним стегновим алотрансплантатом і стовбуровими компонентами. Після середнього періоду спостереження 42 місяці у них не

було інфекцій. Вони рекомендували не використовувати фіксацію пластинами, щоб зменшити велике розсічення м'яких тканин і ризик інфекції [68].

Engh зі співавторами не спостерігали випадки реінфекції в 49 ревізійних колінах з тяжкими вадами великогомілкової кістки, 5 з яких були ревізійними через інфекцію [69]. Rudelli зі співавторами повідомили про 32 пацієнти з ТЕКшС, яким було виконано ревізію з використанням кісткового трансплантата в одноетапній процедурі. Після середнього періоду спостереження в 103 місяця інфекція відновилася в 2 (6,2 %) випадках [70].

Burnett зі співавторами повідомили про 28 пацієнтів, яким було проведено ревізійне ТЕКС з алотрансплантатом протягом 48 місяців. Тільки 1 пацієнт (3,5 %), що отримав губчастий трансплантат отримав інфекцію. Вони не зазначали, чи проведена інфікована ревізія [71]. Lyall зі співавторами досліджували 15 пацієнтів з ревізійним ТЕКС, в тому числі 3 ревізії у зв'язку з інфекцією з важкою втратою великогомілкової кістки. Ці пацієнти спостерігалися в середньому протягом 5,4 років, і вони виявили 1 (6 %) рецидив інфекції через 3,5 роки [72].

Bauman зі співавторами ретроспективно розглянули 74 пацієнти (79 колін), які мали ревізійне ТЕКС з структурними алотрансплантатами. З цієї когорти 65 пацієнтів (70 колін) спостерігалися протягом мінімум 5 років або до проведення повторної операції або смерті. П'ять з 16 негативних результатів були вторинними щодо інфекції (7,1 %). Два з цих пацієнтів мали в анамнезі інфекцію, а 2 мали місцеві проблеми рани під час ревізійної операції, що вимагало м'язового шматка або трансплантації шкіри. Автори прийшли до висновку, що великі об'ємні алотрансплантати частіше зазнають невдачі внаслідок прояву інфекції [73].

В огляді по лікуванню втрати кісткової маси при ревізійному ТЕКС Ломбарді зі співавторами не згадали розвинення інфекції як наслідок (тобто пізню резорбцію, перелом, незрощування або ризик поширення захворювання) використання алотрансплантата [74]. Lee зі співавторами ретроспективно розглянули 27 пацієнтів, яким була проведена двоетапне ревізійне ендопротезування з використанням структурних алотрансплантатів для лікування масивних дефектів кістки при інфікованому ТЕКшС. Після середнього періоду спостереження 8,2 року тільки у 1 пацієнта (3,7 %) розвинулася реінфекція [49].

Richards зі співавторами повідомили про вибірку 24 пацієнтів, яким за допомогою алотрансплантату було реконструйовано стегнову кістку під час ревізійного ТЕКС, і вони порівняли їх з 48 випадками без алотрансплантата. Всі зареєстровані показники якості життя були вище у групі алотрансплантату. Вони не спостерігали жодних негативних наслідків [75]. Wang зі співавторами повідомили про 28 пацієнтів з алотрансплантатами з головки стегнової кістки після ТЕКС при середньому періоді спостереження 76 місяців. У них не було ускладнень і інфекцій [76]. Baco зі співавторами проаналізували численні статті щодо варіантів лікування кісткової втрати при ревізійному ТЕКС. Вони дійшли висновку, що модульне збільшення металів і танталу може значно скоротити оперативне втручання із потенційним зниженням частоти ускладнень, включаючи інфекцію, пов'язану з використанням алотрансплантатів [77]. У огляді 27 пацієнтів, які пройшли ревізійне ТЕКС з використанням свіжозамороженого алотрансплантата головки стегнової кістки і проходили спостереження протягом 107 місяців, був 1 (3,7 %) рецидив інфекції [78].

Нещодавно Бекманн зі співавторами провели систематичний огляд лікування ТЕКС з кістковими структурними алотрансплантатами (загалом 476 випадків) і пористими металевими конусами (223 випадки). Вони порівняли частоту невдач з використанням регресійної моделі з поправкою на розбіжності в часі спостереження і кількості використаних трансплантатів (стегновий, великогомілкової або обидва). Вони не відокремлювали септичні ревізії від асептичних ревізій, але було мало відмінностей в частоті зараження між алотрансплантатом і групами пористих металів [79].

Mancuso зі співавторами також ознайомився з доступною англійською літературою з 2007 року щодо варіантів реконструкції дефектів кісток при ревізійному ТЕКС. Про інфекцію повідомляли у восьми з 271 (3 %) алотрансплантатів, 43 з 662 (6 %) металевих конусів і 27 з 901 (3 %) клинів, що свідчить про те, що використання алотрансплантатів не призвело до більш високого рівня інфекції, ніж металеві конуси або клини [80].

Sandiford зі співавторами порівнював структурні алотрансплантати головки стегнової кістки та конуси трабекулярного металу для лікування важких дефектів кістки під час ревізійного ТЕКС. Вони оцінили 30 алотрансплантатів і 15 металевих конусів у середньому періоді спостереження 9 років і не виявили відмінностей у болях, функціях або потребі повторного оперативного втручання. Причиною оперативного втручання була інфекція у 2 пацієнтів. Вони не спостерігали реінфекції в обох групах, хоча у 1 пацієнта в групі з алотрансплантатом розвинувся перипротезний перелом і як наслідок спостерігався розвиток інфекції після лікування цього перелому [81].

Інфекція є основною причиною невдачі при ревізійному ТЕКС (44,1 %) [69], а ризик є ще більшим у пацієнтів при септичних ревізіях [82]. Однак, зважаючи на відсутність будь-яких проспективних контрольованих досліджень, малої кількості порівняльних досліджень з контрольними групами та суперечливими даними у серії випадків, ми не змогли дійти висновку щодо впливу використання алотрансплантатів на швидкість зараження при ревізійному ендопротезуванні.

5.6. Хірургічна техніка

Автори: *Alejo Erice, Katsufumi Uchiyama, John Stammers, Michael A. Mont, Anton Khlopas, Nipun Sodhi, Percia Lazarovski*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи має артроскопічна хірургія якусь роль в лікуванні гострої або хронічної ППІ колінного або кульшового суглоба?

Рекомендація: Артроскопічна хірургія не має ніякого значення в лікуванні гострої або хронічної ППІ колінного або кульшового суглоба.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: погодилися — 93 %, не погодилися — 6 %, утрималися — 1 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Принципи лікування ППІ включають видалення інфікованих імплантатів, що містять м'які тканини, кістки і біоплівки. Прихильники санації і утримання імплантатів, як правило, при гострій інфекції, покладаються на чутливі антибіотики до збудника і його біоплівки. При ППІ модульні компоненти зазвичай замінюються, щоб поліпшити доступ для ретельного очищення і зменшити обсяг біоплівки.

Хоча артроскопічна хірургія є привабливою, як менш інвазивна процедура, ніж відкрита обробка для лікування ППІ, може бути технічно важко отримати доступ до всіх відділів суглоба, щоб виконати належну обробку, і залишається ризик отримати лише часткове хірургічне лікування. Часткове хірургічне лікування може спричинити неможливість видалити інфекцію, спричинити побічні ефекти від тривалого застосування антибіотиків і можливе виникнення стійкості до антибіотиків. Результати поетапної ревізії після невдалого часткового хірургічного лікування виявляють гірші результати [1, 2]. Артроскопічне втручання і санація не порівнювалися в дослідженнях [3–10]. У порівняльних дослідженнях ППІ відзначається, що успішний контроль над інфекцією був нижче при артроскопічному контролі [1].

Успіх, як правило, розглядається як довгострокова ліквідація інфекції від антибіотиків, але функція повинна бути збережена. Погана функція може бути викликана інфекцією або болем через незакріплені компоненти, запаленнях м'яких тканин і проблеми з обробкою рани, викликані утворенням синусового тракту. Агресивне хірургічне лікування, що включає видалення кістки, оточуючих м'яких тканин і видалення добре фіксованих імплантатів, може вплинути на функціональні результати. Кожен окремий випадок ППІ вимагає розгляду ступеню хірургічного втручання для боротьби з інфекцією і покращення функції.

Артроскопія при ППІ під час ТЕКС

Артроскопічне лікування ППІ при ТЕКС має змінний успіх від 38% до 100 %. Науковці [3] вперше описали успішне артроскопічне лікування 2 хворих з пізньою гострою інфекцією при ТЕКС. Waldman зі співавторами [4] повідомили, що 6 з 16 пацієнтів (38 %) з інфікованими ТЕКС, які мали симптоми менше ніж 7 днів і які отримували лікування за допомогою артроскопічної хірургії, зберегли свої протези при спостереженні в 64 місяці. Dixon зі співавторами [5] повідомили, що 9 з 15 пацієнтів (60 %) з гострими ППІ при ТЕКС зберегли свої протези після середнього періоду спостереження 50 місяців. Chan зі співавторами [6] повідомили, що 10 з 16 пацієнтів (62,5 %) з пізньою гострою ППІ при ТЕКС, які отримували артроскопічну хірургічну операцію протягом 72 годин після появи симптомів, зберігали свої протези в середньому періоді спостереження протягом 47 місяців. Шість пацієнтів, які не мали артроскопічного втручання, пройшли успішну ліквідацію інфекції з відкритою обробкою і заміною поліетиленового вкладишу.

Ilahi зі співавторами [8] повідомили про 5 пацієнтів з пізніми гострими ППІ при ТЕКС, яких лікували артроскопічною хірургією протягом 7 днів після появи симптомів; всі пацієнти зберегли свої протези після середнього періоду спостереження в 41 місяць. Liu і співавтори [7] повідомили про 17 пацієнтів з пізніми ППІ при ТЕКС, яких лікували артроскопічною санацією в поєднанні з системою безперервного іригаційного всмоктування; при середньому терміні спостереження 27,5 місяців 15 (88 %) зберегли свої протези.

Byren зі співавторами [11] порівняли артроскопію з відкритою санацією в ретроспективному огляді 112 випадків, 51 з яких були з ТЕКшС і 52 з яких були з ТЕКС, щоб оцінити результати пацієнтів, які лікувалися від ППІ. Дослідження виявили, що 15 пацієнтів з ППІ, яких лікували за допомогою артроскопічнго втручання, мали значно менший успіх (47 %), ніж 97 пацієнтів, яким проводилася відкрита обробка (88 %) (відношення ризиків: 4,2, 95 % довірчий інтервал: 1,5 12,5, p = 0,008). Порівняно з іншими дослідженнями інфекція була викликана стафілококом, і 77 % були в ранньому післяопераційному періоді протягом 90 днів після імплантації.

Результати аналізу цих досліджень показують що 86 пацієнтів мали інфіковане первинне ТЕКС, і вони піддавалися артроскопічний обробці. В цілому 54 пацієнта (63 %) були успішно проліковані. На успіх лікування вплинув тип мікроорганізму який викликав розвиток інфекції, та можливість ідентифікації мікрорганізмів була лише в 71 випадку. Результати аналізу були наступними: стрептокок 12/14 (86 %), *Staphylococcus epidermidis* 11/16 (69 %), золотавий стафілокок 14/26 (54 %), грамнегативні бактерії 3/6 (50 %), мікоплазма 1/2 (50 %), без зростання 5/6 (83 %) і полімікробний 0/1 (0 %).

Час між імплантацією і інфекцією було описано у 60 пацієнтів. Було досліджено 8 (13 %) післяопераційних інфекцій, в яких як порогове значення вивчався термін 6 тижнів. Артроскопічне втручання і санація були успішними в 4 (50 %) випадках. У решти 52 випадків інфекція була пізня гостра ППІ з успіхом в 36 (69 %) випадках.

Артроскопія при ППІ під час ТЕКшС

Тільки 2 дослідження досліджували артроскопію при ТЕКшС ППІ [9, 10]. У проспективному дослідженні Hyman зі співавторами [10] повідомили про 8 пацієнтів, які мали пізню гостру ППІ після первинного ТЕКшС, і отримували лікування артроскопічною операцією. Сім інфекцій були викликані стрептококами і 1 — коагулазо-негативним стафілококом. Після середнього періоду спостереження 70 місяців (діапазон 29-104) рецидивуючих інфекцій не було. Автори дійшли висновку, що артроскопічне втручання і обробка може допомогти підготовленим пацієнтам з пізньою гострою ППІ кульшового суглоба.

Інше дослідження включало 2 пацієнтів з інфікованим ТЕКшС, які успішно лікувалися артроскопічним втручанням з подальшою внутрішньовенною терапією; у звіті не було надано додаткових деталей [9].

Артроскопія при хронічних пізніх інфекціях

Критерії включення для більшості досліджень вказують на коротку тривалість між проявом симптомів і часом артроскопічний санації, і, отже, немає чітких доказів вивчення ролі артроскопії при пізніх хронічних інфекціях. У серію 112 ППІ увійшли 35 % пацієнтів, у яких пройшло більше 90 днів з моменту появи симптомів до повторної обробки, але це була змішана серія переважно відкритої обробки, тільки 15 з яких були виконані артроскопічно [11]. Не було поділу на підгрупи при аналізі артроскопічної групи, щоб зробити висновки щодо термінів або корисності лікування хронічних пізніх інфекцій.

Існує практична роль артроскопії як частини ведення ППІ при пізніх хронічних інфекціях. Артроскопія може бути частиною діагностики після ендопротезування, що дозволяє проводити динамічний огляд компонентів на предмет нестабільності і зносу, виключати неінфекційні причини, візуалізувати синовіальну

оболонку і отримувати кілька зразків для мікробіології та гістології. Також артроскопія є ефективною у пацієнтів, які погано себе почувають через сепсис, особливо коли затримка операції в очікуванні відповідного обладнання або хірургічного висновку пов'язана з ризиком подальшого погіршення здоров'я; артроскопічне отримання мікробіологічних зразків до початку антибіотиків і вимивання суглобів для зменшення бактеріальної навантаження може дати час для належного передопераційного планування для остаточного хірургічного лікування ППІ.

Висновок

Дослідження, що описують артроскопічне лікування ППІ, як правило, аналізують декількох пацієнтів і мають дуже специфічні критерії включення, що утруднює узагальнення даних. Поєднуючи наявні дослідження, успіх лікування гострої пізньої ППІ становить приблизно 60 %. Єдиною доступною порівняльною серією було зроблено висновок, що артроскопічна обробка має значно нижчий рівень успіху, ніж відкрита обробка. Подальші дослідження використання артроскопічного лікування можуть аналізувати специфічні бактеріальні інфекції, які не мають здатності утворювати біоплівку, і чутливі до тривалих пероральних антибіотиків, та які можуть бути більш чутливі до консервативного лікування. Загалом, на основі поточної літератури, ми не рекомендуємо рутине використання артроскопічної хірургії для лікування ППІ.

Автори: *Matthew Dietz, Andrew Battenberg*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи потрібно видаляти всі металеві імплантати, щоб викорінити ППІ? Чи стосується це також до інших присутніх металевих елементів (наприклад, гачків, тросів)?

Рекомендація: Повне видалення ендопротеза кульшового або колінного суглоба та видалення всієї конструкції ідеально під час хірургічного лікування ППІ. Цей принцип варто дотримуватися, коли це можливо. Проте, можуть бути рідкісні випадки ППІ, коли видалення всього обладнання може призвести до посилення тяжкості захворювання та виключити майбутню реконструкцію. В останньому випадку деякі елементи конструкції можуть бути збережені.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 97 %, не погодилися — 3 %, утрималися — 0 % (одностайно, найбільший консенсус)

Обґрунтування

Лікування ППІ передбачає хірургічне видалення інфікованих тканин і конструкцій з метою зменшення потенційного інфекційного забруднення. Більшість заражених організмів здатні утворювати біоплівки на поверхнях сторонніх матеріалів. Таким чином, всі чужорідні матеріали, включаючи кістковий цемент і обладнання, повинні бути видалені, щоб краще лікувати або контролювати ППІ.

Залишене обладнання при ТЕКС є відомим фактором ризику для ППІІ. Дослідження in vitro продемонстрували здатність бактеріальних біоплівок рости на ортопедичних імплантах [12–14], а наявність екстраваскулярних чужорідних тіл у моделях тварин збільшує поріг інфекції до 100 000 разів через гіпотезу гранулоцитарного дефекту навколо імплантатів [15, 16]. Манрике зі співавторами [17]

продемонстрували тенденцію до збільшення частоти ППІ з частковим або повним утриманням конструкції, але статистичної значущості не було в порівнянні з контрольною групою. Є обмежені звіти, в яких наголошується на необхідності видалення конструкції з кульшового або колінного суглобів під час лікування ППІ. Suzuki зі співавторами повідомили про свій інституційний досвід 2022 ТЕКС. Сімнадцять інфекцій були ідентифіковані за попередньою історією відкритої репозиції та внутрішньої фіксації, а наявність утримуваного матеріалу внутрішньої фіксації корелювала з післяопераційними інфекціями [18]. Проте, проста присутність конструкції не може бути повністю відокремлена від підвищеного ризику ППІ в суглобі, на якому було проведено велику кількість втручань.

Хоча вважають, що видалення всіх матеріалів імплантатів дає найбільшу користь, ступінь видалення тканин або імплантатів, яка є необхідною для контролю інфекції, в даний час невідома. Вважається, що нездатність контролювати інфекцію в умовах збереженого устаткування пов'язана із залишковими бактеріями. У багатьох випадках видалення імплантатів або іншого обладнання завдають значно більшого ризику розвитку хвороби, і, отже, імплантати зберігаються. Докази цього підтверджуються практикою санації компонентів, які залишилися в суглобі. Часткова радикальна обробка виявилася успішною в невеликій серії випадків, коли 17 з 19 пацієнтів залишилися без інфекції зі збереженням цементованих або нецементованих стегнових спейсерів [19, 20]. Щодо залишення металевих компонентів, є різні результати. McDonald зі співавторами [21] повідомили, що рецидив інфекції відзначався у 3 з 7 пацієнтів із залишковим метилметакрилатним спейсером, тоді як у пацієнтів з повним звільненням від сторонніх матеріалів рецидив інфекції склав 8 з 75 ($p < 0{,}01$). Однак є докази того, що інколи варто залишити матеріал, що буде більш ефективним в боротьбі з інфекцією [22].

Використання пластин, гачків або тросів часто відбувається при перипротезному переломі. Існують докази успішного поєднання лікування переломів зі збереженням конструкції в умовах інфекції [23–25]. Berkes зі співавторами [23] продемонстрували, що 71 % (86 з 121) дає добрі результати при поєднані в схемі лікування хірургічних методів з антибактеріальною терапією. Однак утримання інтрамедулярного пристрою було пов'язано з більш високими показниками відторгнення ($p < .01$). Rightmire зі співавторами [24] показали, що успішність процедури показала 68 % (47 із 69 випадків) при використанні металевих конструкцій і обробки при лікуванні інфікованих переломів. При розгляді цих результатів важливо відзначити клінічні відмінності між інфікованими переломами і інфікованими перипротезними переломами, які зв'язуються зі суглобовим простором, що зазвичай є великим ефективним простором. У післяопераційних інфекціях хребта Picada зі співавторами [26] повідомили про 24 із 26 загоєння без видалення металевих конструкцій, хоча вони досягали цих результатів найчастіше шляхом вторинного загоєння.

Якщо залишили компоненти, рифампіцин варто розглядати як частину лікування, а саме антибіотик, особливо для стафілококових інфекцій. Zimmerli зі співавторами [16] провели рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе дослідження і продемонстрували успіх лікування 12 із 12 (100 %) в швидкості боротьби з інфекцією з використанням ципрофлоксацину-рифампіцину в порівнянні з групою ципрофлоксацину-плацебо (7 із 12, 58 %) при збереженні імплантатів.

Крім того, Trebse зі співавторами [20] демонстрували покращені показники успіху при використанні в схемі лікування рифампіцину.

Видалення всіх інфікованих речовин, органічних або неорганічних, покращує здатність контролювати ППІ за рахунок зменшення бактеріального забруднення і допомагає усунути біоплівку. Однак видалення цих матеріалів повинно бути оптимізовано з планом лікування їх видалення і ретельно сплановано при проведені хірургічного втручання.

Автори: *Jeffey Granger, Rafael J Sierra, Tae-Kyun Kim, Timothy L. Tan, Moneer M. Abouljoud*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи варто видаляти інші суглобові поверхні під час видалення інфікованого одновирогткового ендопротеза КС?

Рекомендація: Так, під час видалення інфікованого одновирогткового ендопротеза КС, також варто видаляти інші суглобові поверхні коліна, включаючи жировий шар.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 80 %, не погодилися — 14 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус)

Обґрунтування

Одновирогткове ендопротезування КС стає все більш популярним серед пацієнтів, які страждають остеоартритом в одному відділі, так як зберігає цілісність колінних відділів і зв'язок, дозволяючи оперованому КС бути функціонально і кінематично подібним до здорового КС [27]. Подібно ТЕКС, ППІ після одновирогткового ендопротезування КС можуть відбуватися з частотою від 0,2 % до 3 % [28, 29].

Існує дивно мала кількість літературних даних щодо лікування та результатів ППІ після одновирогткового ендопротезування КС. Для хронічних ППІ Labruyre зі співавторами [28] продемонстрували 100 % виживаність в серії з 9 заражених одновирогткових ендопротезувань КС, які отримували одноетапну ревізійну ТЕКС в середньому через 60 місяців, 5 з яких спочатку безуспішно лікувалися за допомогою синовектомією, промиванням суглобів і антибіотиками. Автори також відзначили, що у більшості пацієнтів потрібно було використовувати клини (n = 6) і стрижні (n = 5). Bohm зі співавторами [30] виконали ревізійне ендопротезування в 2 випадках ППІ з одним випадком, який призвів до ампутації стегнової кістки. Одне дослідження полягало в аналізі 2 випадків за допомогою другого одностадійного одновирогткового ендопротезування КС у поєднанні з синовектомією і тривалою антибіотикотерапією, причому нові імплантати були того ж розміру, що і початковий імплантат, а один імплантат просочували антибіотичним цементом, а інший — без цементного імплантату [31]. У чотирьох дослідженнях було проаналізовано 9 КС до ТЕКС [32–35], причому одне дослідження містило 2 повторні ревізії після початкового видалення для лікування рецидиву інфекції [35]. Крім того, Hamilton зі співавторами [36] виконали 3 двостадійні ревізії, причому один спочатку проходив ППІ, але в кінцевому рахунку вимагав 2-ступінчасте ревізійне ТЕКС через рецидив інфекції.

У трьох дослідженнях було успішно проведено лікування глибокої інфекції після одновирогткового ендопротезування КС зі збереженням імплантату. У першому випадку був зареєстрований 1 випадок, в якому лікування проводили за допомогою повторної обробки та імплантації [34], у другому дослідженні 2 випадки, лікування проводили за допомогою ПІХО, зміни суглоба і спейсера [35], і в третьому повідомленні 1 випадок лікувався з допомогою синовектомії і використання гентаміцину [37].

З поточної літератури ясно, що існує кілька хороших варіантів лікування інфекцій після одновирогткового ендопротезування КС. Метод, який хірург вибирає для використання, варто вибирати виходячи з тяжкості і хронічності інфекції, а також кількості, нативной кістки і хряща, що залишилася. Адже втрата кісткової маси також не рідкість в умовах інфекції [31]. У пацієнтів з втратою кісткової маси, хронічними інфекціями або з інфекціями, які важко вилікувати через резистентність мікроорганізму, може бути виконана одноетапна або двоетапна ревізійні одновирогткове ендопротезування КС або ТЕКС з використанням клину чи стрижня. Якщо виконується двоетапна ревізія, під час видалення ендопротеза варто також видалити інші суглобові поверхні і жировий шар, оскільки вони можуть містити бактерії. Ця практика також придатна для імплантації спейсера.

Автори: *Kyung-Hoi Koo, Jorge Manrique, Adolph Lombardi*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи можна враховувати субрадикальну ревізію (залишаючи частини імплантатів на місці) при веденні пацієнтів з хронічними ППІ?

Рекомендація: Субрадикальна ревізія (коли залишаються частини імплантатів на місці) може використовуватися при веденні пацієнтів з хронічними ППІ, коли доведено, що імплантат добре зафіксований, і його видалення виключає можливість для майбутньої реконструкції.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 68 %, не погодилися — 29 %, утрималися — 3% (абсолютна більшість, невеликий консенсус).

Обґрунтування

Двоетапна ревізія з видаленням всіх протезів з подальшою реімплантацією вважається золотим стандартом лікування хронічних ППІ [22, 38, 39]. Проте, процес видалення може потребувати використання додаткових процедур, таких як розширена вертельна остеотомія, щоб виконати видалення добре фіксованої ніжки [40]. Це може привести до серйозного порушення проксимального відділу стегнової кістки і поставити під загрозу подальшу фіксацію реімплантованого суглоба. Збереження добре фіксованої ніжки або кульшового компонента може бути одним із оптимальних варіантів.

Струль зі співавторами [41] спочатку описали цю техніку в 1989 році. У своєму дослідженні 47-річного чоловіка з інфекцією *Staphylococcus epidermidis* лікували видаленням біполярної головки, ПІХО, збереженням стегнового компонента і розміщення просочених антибіотиком кульок. Через 7 тижнів внутрішньовенної

антибактеріальної терапії пацієнту була проведена реімплантація ацетабулярного компонента безцементної фіксації. При 18-місячному спостереженні пацієнт повністю одужав без ознак інфекції. У 2013 році Lee зі співавторами [42] повідомили результати 17 двоетапних ревізій, при яких зберігалися добре фіксовані безцементні ніжки при лікуванні ППІ. При двох 8-річних спостереженнях 15 пацієнтів (88 %) не мали рецидиву інфекції і мали задовільні рентгенологічні та клінічні результати. Нещодавно Ekpo зі співавторами [19] повідомили про 19 пацієнтів з хронічною інфекцією, у яких стегновий компонент вважався добре фіксованим, і його видалення призвело б до вираженої втрати стегнової кістки. Лише 2 пацієнти (11 %), які мали негативні наслідки 2-х етапного оперативного втручання, перенесли рецидив інфекції при 2-річному спостереженні. У двох останніх публікаціях розглянуто результати цієї процедури з більш тривалим періодом спостереження [43, 44]. У дослідженні El-Husseiny і Haddad [43] було оцінено 18 пацієнтів, які мали часткове збереження компонентів. Це були ретельно відібрані випадки з усіх 293 пацієнтів, які були хірургічно вилікувані від ППІ у своєму лікувальному закладі. Критеріями вибору та показаннями для такого підходу були ті, хто мав складні ТЕКшС із добре фіксованими стегновими компонентами або ацетабулярними компонентами, які добре фіксувалися [43]. Їх показник успіху склав 83%. Також, Ji зі співавторами [44] ретроспективно проаналізував 31 пацієнта. У своїй серії у пацієнтів було збережено компоненти, що вони називали частковою одностадійної ревізією. Зберігали або ацетабулярний, або стегновий компонент, з огляду на наявність ознак хорошої фіксації. З 31 пацієнта, 27 мали хороший результат (87,1 %) при останньому спостереженні.

Результати субрадикальної ревізії показали прийнятні показники успіху в межах від 87 % до 89 %. Їх можна порівнювати з опублікованими результатами двоетапйних ревізій, хоча спостерігається висока варіабельність повідомлених показників успіху [45–47]. Лише одне дослідження повідомляє про 1-стадійну субрадикальну ревізію з залишеними добре фіксованими компонентами ти з перспективними показниками успіху 87 % [44]. Ми вважаємо, що ретельний відбір пацієнтів з адекватною оцінкою фіксації є ключовим для визначення, чи є збереження компонентів життєздатним варіантом. Незважаючи на відсутність серйозних доказів, часткова ревізія може представляти кращу альтернативу, ніж повне видалення, що проводиться при 2-х етапному лікуванні ППІ, коли ніжка добре фіксується та вростає в кістку. Отже, ми підтримуємо в окремих випадках використання часткової ревізію в лікуванні хронічних ППІ.

Автори: *Derek Ward, Yona Kosashvili*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи може бути ізольована інфекція лише частини протезованого суглоба (наприклад, стегнової кістки, а не кульшової западини, або великогомілкової кістки, а не стегнової кістки)?

Рекомендація: Невідомо. Зараження протезованого суглоба, ймовірно, передбачає утворення біоплівки на поверхнях всього стороннього матеріалу. Проте можуть бути рідкісні випадки, коли інфекційні організми не можуть досягти поверхні добре закріпленого імплантату і утворити біоплівку.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 75 %, не погодилися — 19 %, утрималися — 6 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Використовуючи стандартизований протокол дослідження, ми провели всебічний огляд та аналіз літератури, пов'язаної з даною тематикою. Не було проведено спеціальних досліджень з вивчення проблеми часткової інфекції імплантату. Як допоміжну, ми розглянули літературу, пов'язану з результатом хірургічного лікування хронічних ППІ, коли часткове залишення імплантату вважалося доцільним. Однією з умов було успішне лікування, щонайменше 2 роки, що визначалося шляхом залишення імплантату без інфекції. Стратегія пошуку та критерії включення було хронічна ППІ, ТЕКшС, ТЕКС та часткова ретенція. Згодом наша стратегія пошуку дала 9 статей для аналізу, у тому числі 130 ревізій (табл. 1)). Період спостереження був 2–8 років (середній 4,1 року) або менше, якщо стався збій. Ми також записали типи бактерій і показники успішності, про які повідомлялося в кожному дослідженні.

Таблиця 1. Список публікацій

Автор	Рік	Журнал	Період дослідження	Країна	Кількість досліджуваних
Faroug [1]	2009	*Hip International*	2004–2009	Об'єднане Королівство	2
Anagnostakos [2]	2010	*Hip International*	1999–2008	Німеччина	12
Lee [3]	2013	*Acta Orthopaedica*	2005–2010	Південна Корея	19
Ekpo [4]	2013	*Clin Orthop.*	2000–2011	США	19
Lombardi [5]	2014	*Bone and Joint*	2011	США	7
Fukui [6]	2015	*Journal of orthopaedics*	2009–2014	Японія	5
El-Husseiny [7]	2016	*Clin Orthop.*	2000–2010	Об'єднане Королівство	18
Ji [8]	2016	*Inter. orthopaedics*	2000–2013	Китай	31
Chen [9]	2017	*Inter. orthopaedics*	2004–2013	Китай	16

Не було проведено жодних досліджень, пов'язаних з частковим ендопротезуванням КС. Загальні показники успішності ерадикації інфекції становили від 80 % до 100 % (середнє значення 90 %). Було проведено 113 ревізій тільки для кульшової западини і 17 ревізій тільки для стегнової кістки. У групі тільки кульшової западини (9,7 %) було виявлено 11 невдач і 2 випадки невдачі у групі тільки стегнової кістки (11,7 %). Не було статистично значущої різниці між групами. В результаті аналізу встановлено що причиною інфекції були бактерії, які традиційно викликають ППІ.

Висновки

Враховуючи, що при ТЕКС ТЕКшС поверхні протезного матеріалу контактують з кісткою і, знаючи, що мікрорганізми здатні прикріплюватися до сторонніх поверхонь матеріалу і утворювати біоплівки, ми схильні вважати, що часткової інфекції протеза не існує. Інфекційні організми здатні отримати доступ до ефективного суглобового простору в кульшовому і колінному суглобах і інфікувати весь ендопротез. Проте можуть бути рідкісні випадки, коли імплантат добре зафіксований, або цементом, або остеоінтеграцією, а інфекційні агенти не можуть отримати доступ до інтерфейсу протеза-кістка. Не було жодного дослідження,

щоб довести або спростувати це припущення. Якщо така ситуація існувала, то рішучий підхід до радикальної резекції всіх імплантатів може вірогідно призвести до надмірної обробки та непотрібних ускладнень.

Виходячи з малодоступних даних, виявляється, що часткове збереження добре фіксованих імплантатів у пацієнтів з реконструктивними проблемами може бути життєздатним варіантом. Такі хірургічні варіанти повинні бути зарезервовані тільки для пацієнтів, у яких видалення добре закріплених імплантатів, ймовірно, скомпрометують або помішають подальшій ревізії. Для більшості пацієнтів все ще варто дотримуватися основних принципів агресивної обробки м'яких тканин і повного видалення інфікованих імплантатів.

Автори: *Konstantinos Malizos, Andrew A Freilberg, Per Kjaersgaard-Andersen, Marianthe Papanagiotoy, Anna Ziogkou*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи варто гетеротопічну осифікацію видаляти під час ревізії інфікованого протеза?

Рекомендація: Ми рекомендуємо хірургам приділяти серйозну увагу вилученню доступної гетеротопічної осифікації в інфікованому суглобі, щоб не порушувати майбутню реконструкцію.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 80 %, не погодилися — 10 %, утрималися — 10 % (абсолютна більшість, великий консенсус).

Обґрунтування

Гетеротопна осифікація — це наявність кістки в м'яких тканинах, де кістки зазвичай не існують. Факторами ризику, які приводять до розвитку гетеротопічної осифікації є наприклад, травма спинного мозку, травма голови, неврологічні розлади, остеоартрит, чоловіча стать, опіки, інші травми з важким пошкодженням м'яких тканин і ендопротезуванням. Наявність **гетеротопічної осифікації** при інфікованому протезованому суглобі може виникнути під час ревізійного ендопротезування. **Гетеротопічна осифікація** повинна бути вилучена, якщо вона присутня в зараженій ділянці, якщо перешкоджає адекватній експозиції та обробці, або коли потенційно може заважати фізіологічній функції після ревізії. Після хірургічної резекції гетеротопічної кістки описано сприятливий вплив на діапазон руху і зникнення болю. Однак все ще існують суперечності щодо оптимального часу для її хірургічної резекції.

Періопераційний режим має вирішальне значення для рецидиву та профілактики. Нестероїдні протизапальні препарати та променева терапія продемонстрували сприятливий вплив на профілактику **гетеротопічної осифікаціїї** з низьким рівнем рецидивів для ряду показань, таких як ТЕКшС і реконструкція кульшової западини. Видалення ендопротеза є ефективною формою лікування інфекції після ТЕКшС за наявності **гетеротопічних осифікатів**. Якщо в подальшому у пацієнта розвивається **гетеротопічна осифікація**, коли він або вона мобілізується, це може полегшити ходьбу [53].

Однак при проведенні великого пошуку англійської літератури нам не вдалося знайти жодних відповідних досліджень, які б досліджували вплив резекції **гетеротопічної осифікаціїї** на час видалення протеза та на хірургічні результати.

Автори: *David Backstein, Maik Stiehler, Adam Katchy, Jennifer Leighton*

ЗАПИТАННЯ 7: Якщо покриття м'яких тканин вимагає реконструктивного шматка, чи може він бути виконаний під час видалення або його варто відкласти до реімплантації?

Рекомендація: Коли дефект м'яких тканин вимагає реконструктивного шматка, безпечно виконувати покриття шматка під час видалення або під час реімплантації. Раннє покриття шматка під час видалення покращує біологію м'яких тканин для ліквідації інфекції і дозволяє більш ранню мобілізацію після повторної імплантації з більшою зрілістю шматка.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 95 %, не погодилися — 2 %, утрималися — 3 % (одностайно, найбільший консенсус).

Обґрунтування:

Не було виявлено жодних проспективних порівняльних досліджень, які порівнювали групи пацієнтів, які мали реконструкції м'яких тканин під час експлантації на час реімплантації. Значна частина літератури, що стосується цього питання, включає гетерогенні серії пацієнтів, які мали ППІ ТЕКС. Для дефектів м'яких тканин ТЕКС найчастіше повідомлялося про медіальні гастрокноміальні шматки гомілки. Проте, було описано багато додаткових обертальних і вільних шматків: латеральний литковий, найширший спини, місцевий фасціошкірний, чотириголовий м'яз, сарторіус і прямий м'яз живота.

Tetreault зі співавторами [54] опублікували єдине дослідження, яке оцінювало пацієнтів на основі строків покриття шматка. Лікування ґрунтувалося на думці хірурга про недостатність м'яких тканин. Когорта була гетерогенна, включаючи пацієнтів, які отримували медіальні ікроножні шматки під час експлантації, та на яких проводили заміну спейсера, реімплантацію, або ПІХО і ПІХО з заміною вкладишу. Спостерігалася незначна тенденція до більш високих показників невдач, коли шматок виконували з імплантацією спейсера (перша або повторна) порівняно з остаточними імплантатами (реімплантація або ПІХО з заміною вкладиша). Загальний відсоток реінфекції серед усіх груп становив 52% через 4 роки. Відхилення від відбору, ймовірно, вплинуло на ці результати, і автори чітко стверджують, що терміни прикріпллення шматка засновані на необхідності його розміщення, а не на переконанні, який час є більш вигідним.

Corten зі співавторами [55] і Young зі співавторами [56] описали стандартизовані поетапні протоколи для лікування інфікованих або відкритих імплантатів ТЕКС, включаючи покриття м'яких тканин під час експлантації. Хоча Corten зі співавторами повідомляють про 92% виживання шматків і одному випадку реінфекції, у пацієнтів серії Юнга частота ампутацій становила 29%. Ries і Bozic [57] описали змішану виборку, до якої увійшли 7 пацієнтів, яким проводилося покриття м'яких тканин під час введення спейсера. Чотири пацієнти

були успішно вилікувані, в той час як 1 шматок не прижився, а у 2 розвинулася інфекція. Джервін зі співавторами [58] і Браун зі співавторами [59] використовували пересадження шматка між етапами ревізії і під час повторної процедури відповідно. Обидві серії повідомили про відносний успіх з 83 % і 78 % успішних повторних імплантацій, відповідно.

McPherson зі співавторами [60] повідомили про єдину ідентифіковану когорти поетапної ревізії з шматком під час реімплантації. Вони описали 5 % рецидивуючих інфекцій і 33 % ранових ускладнень серед 21 пацієнта.

Грунтуючись на цих опублікованих звітах, є обмежена кількість доказів на підтримку реконструкції шматка м'яких тканин під час видалення імплантату і введення просоченого антибіотиком цементного спейсера. Навпаки, невелика кількість літератури, здається, підтримує відстрочку покриття м'яких тканин до реімплантації ревізійного імплантату. Проте, ці групи пацієнтів не обов'язково порівняти в межах обмеженого обсягу наявних даних. У більшості досліджень повідомляється про високу частоту ускладнень, включаючи рецидивуючу інфекцію, рецидивні дефекти м'яких тканин і подальшу втрату кінцівок, що підкреслює складність цієї клінічної проблеми незалежно від підходу до лікування. Грунтуючись на цій літературі, а також на досвіді, ми вважаємо за краще перший підхід, враховуючи переваги поліпшеного покриття м'яких тканин і біології для ліквідації інфекції.

Варто зазначити, що було виявлено численні старі дослідження, які описують використання шматка м'яких тканин для полегшення утримання імплантатів; однак, цей підхід не вважається узгодженим з сучасним, доказовим управлінням даних, інфікованих імплантатів при ендопротезуанні.

Відділення кульшового і колінного суглобів. Лікування, Фактори протезування: Матеріали міжнародного консенсусу по ортопедичним інфекцій.

Автори: *Laurens Manning, Guillem Bori, Mitchell R. Klement*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи впливає використання цементних або безцементних компонентів під час реімплантації на успіх лікування хронічних ППІ? Якщо так, які оптимальні антибіотик (и), дозування і цемент, щоб максимізувати доставку антибіотика і механічні властивості цементу?

Рекомендація: Немає ніяких даних, що дозволяють припустити, що використання цементних або безцементних компонентів під час реімплантації впливає на частоту успіху лікування інфекції. Однак спосіб фіксації ендопротеза може впливати на виживання імплантату. Кісткова маса і якість повинні диктувати вибір імплантату і способу фіксації при реімплантації. Якщо використовуються цементовані протези, варто розглянути можливість додавання антибіотиків, спрямованих на інфекційні організми, під час реімплантації.

Рівень доказовості: консенсус

Підсумки голосування: згоден: 93%, не згоден: 4%, утримався: 3% (супер-більшість, рішучий консенсус)

Обґрунтування

В даний час повідомляється про добрі результати як одноетапних, так і двоетапних ревізій під час лікування перипротезної інфекції (ППІ) кульшового і колінного суглобів [1]. Незалежно від використовуваного підходу, оптимальний метод фіксації імплантату (цементовий в порівнянні з нецементованим) для успішного лікування ППІ під час реімплантації залишається неясним. При роботі з септичними ревізіями хірург повинен ставити перед собою дві мети: ліквідація інфекції і досягнення довгострокової фіксації [2]. Фіксація за допомогою цементу має багато переваг, включаючи швидку фіксацію незалежно від якості кістки, здатність імпрегнованої антибіотиками / протигрибковими засобами забезпечувати імплантацію імплантату або аллотрансплантатів великого обсягу [3]. Недоліки включають: при наявності склеротичної навколосуглобової кісткової тканини або кісткових дефектів — використання більш довгих ніжок ендопротезів та стемів з цементацією в первинну губчасту кістку на відстані від розглянутого суглоба. У разі повторного зараження видалення імплантату буде технічно складним з високим рівнем захворюваності. Переваги безцементної фіксації включають: тривалу біологічну фіксацію, простоту видалення в разі повторення гострої реінфекції, але з більш низьким рівнем захворюваності; модульність для кожного окремого рішення фіксації імплантату та відновлення біомеханіки [2]. Загальне виживання імплантатів в ревізійній хірургії (асептичній та септичній) історично сприяла поширенню безцементної фіксації [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Проте, література не підтримує один метод фіксації над іншим щодо швидкості лікування інфекції. Крім того, немає даних, які б вказували на вибір або дозу антибіотика, який буде використовуватися в цементі під час повторної імплантації. Література по техніці фіксації, використовуваної під час реімплантації в двоетапних ревізіях, складається з невеликих ретроспективних досліджень дуже низької якості, і тільки половина з них містить адекватний опис виконання процедури реімплантації і / або який використовувався цемент (Таблиця 1). Визначення з методикою досягнення успішних результатів, лікування антибіотиками в післяопераційному періоді, додаткові пристрої доставки антибіотиків (намиста, алотрансплантат тощо) та інші аспекти хірургічного лікування були неоднорідними в різних дослідженнях. Подібні гетерогенні дані були повідомлені для одноетапної ревізії, як узагальнене в недавньому системному огляді Джорджа зі співавторами [2]. На сьогоднішній день не було проведено рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) для відповіді на це питання. В цілому, безцементні ендопротези кульшового суглоба (КшС), мабуть, є найбільш поширеним підходом під час реімплантації з добрими клінічними результатами (83-95% успішних результатів). І навпаки, описано реімплантацію колінного суглоба (КС), під час якої використовуються компонентами цементної фіксації є звичайною із зіставними результатами (76-93%, Таблиця 1), але нецементована або гібридна фіксація набирає популярність [9].

Автор, Рік	Всього випадків двоетапної ревізії	Стегно або коліно	цементний або безцементний	Курс лікування
Барак [10], 2002	12	кульшовий	не описано	100%
Дикман і ін. [11], 2014	43	кульшовий	безцементний	93%
Дурбхакула і ін. [12], 2004	20	кульшовий	не описано	90%
Етьєн і ін. [13], 2003	32	кульшовий	не описано	90%
Чен і ін. [14], 2015	157	кульшовий	Нецементована/ гібридна / повна цементація	122 (78%) / 31 (20%) / 4 (2%) 91,7
Ку та ін. [15], 2001	22	кульшовий	безцементний	95
Сіе і ін. [16], 2004	122	кульшовий стегнова кістка	Ацетабулум були нецементовані	107/119, 68/107
Фінк і ін. [17] 2009	36	кульшовий	безцементний	100%
Houdek зі співавторами [18], 2015	57	кульшовий	безцементний	84%
Беренд і ін. [1], 2013	189	кульшовий	безцементний	83%
Тулсон і ін. [20] 2009	84	кульшовий	Гібридний (44%, безцементний; 43%, цементний (13%). «Якщо імплантований цементний протез, використовується антибіотик-цемент. Стандартні дози для антибіотиків в імплантаті цементу становлять 1,2 г тобраміцину на пачку цементу і 500 мг ванкоміцин на пачку цементу ».	Відмови рівномірно розпадаються 3/3 95%
Fehring зі співавторами [3], 1999	25	кульшовий	безцементний. «Наші критерії використання цементу для повторної імплантації аналогічні критеріям в стандартних випадках ревізії. Якщо якість кістки така, що ймовірність первинної стабільної фіксації і у кістці низька, рекомендується цементна конструкція »	92%
Романо і ін. [21], 2012	183	кульшовий	безцементна. У дослідженні типу «випадок-контроль» результати такі ж, як у випадку асептичних ревізій (Романо 2010)	94,6%
Кабо і ін. [22], 2011	44	Колінні суглоби / стегнові суглоби	не описано	
Пухто і ін. [23], 2014	107	Колінні суглоби / стегнові суглоби	не повідомили	94%
Мурільо і ін. [24], 2008	25	Колінні суглоби / стегнові суглоби	не повідомили	100%

Bejon і ін. [25] 2010	152	Колінні суглоби / стегнові суглоби	«просочений гентамицином цемент використовувався для цементованих імплантатів і при необхідності використовувався аллотрансплантат кістки».	83%
Tan і ін. [26], 2016	267	Колінні суглоби / стегнові суглоби	не описано	78%
Міттал і ін. [27], 2007	37	колінний	Стійкі організми. Цементовано всього, прес в 33/37; 4 реінфекції	76%
Уоттс і ін. [28], 2014	111	колінний	цементований; ванкоміцин і гентаміцин (медіана 1 [0-2], 1,2 [0-2,4]). Порівняння пацієнтів з ожирінням і без ожиріння.	80% (ожиріння) 97% (не ожиріння)
Махмуд і ін. [29], 2012	253	колінний	не описано	85%
Халім і ін. [30], 2004	96	колінний	цементовий	93,5%
Кубіста і ін. [31], 2012	368	колінний	не описано	84%
Hoell і ін. [32], 2016	59	колінний	не описано	93,2%
Бріммо і ін. [33], 2016	750	колінний	не описано	83%
Ча і ін. [34], 2015	76	колінний	цементований, 1 г ванкоміцину	76%
Кастеллі і ін. [35], 2014	50	колінний	не описано	92%
Пельт і ін. [36], 2014	49	колінний	не описано	75%

Деякі дослідження спеціально вивчали показники ефективності лікування ППІ при використанні кістково цементу або при виконанні безцементної фіксації. Chen та співавтори досліджували фактори ризику клінічної невдачі після двоетапної загальної ревізії ендопротезування КшС на наявність інфекції, багатовимірний аналіз не продемонстрував, що цементна фіксація була пов'язана з ускладненнями [14]. Санчес-Сотело зі співавторами ретроспективно розглянули 169 кульшових суглобів з інфікованою артропластикою, у всіх з яких була виконана двоетапна ревізійна операція для лікування інфікованого КшС [37]. На другому етапі стегновий компонент фіксували за допомогою насіченого антибіотиками кісткового цементу під час ендопротезування - 121 стегна; інші стегнові та всі кульшові компоненти були безцементні. Метод фіксації стегнового компонента, як за допомогою кісткового цемента, так і без нього. Чи не корелював з ризиком інфекційного зараження, ослаблення або механічного пошкодження при 10-річному спостереженні. Автори дійшли висновку, що метод фіксації, який використовується для стегнового компонента під час двоетапної операції ревізійного ендопротезування, повинен ґрунтуватися на перевазі хірурга до фіксації в поєднанні з оцінкою запасу стегнової кістки [37]. Відносно загальної артропластики колінного суглоба Едвардс та співавтори виявили, що частота повторних ревізій при асептичному розхитуванні стегнового компонента ендопротеза КшС була порівнянна з 3 цементними та 3 безцеметними конструкціями ніжки ендопротеза. Швидкість реінфекції була також порівнянна при використанні стегнових компонентів цементної та безцементної фіксації (P = 0,86). Вони прийшли до висновку, що безцементні стегнові компоненти, що встановлюють у діафіз стегнової

кістки мали більш низький рівень пошкодження рентгенографічно ніж цементовані стегнові компоненти при двоетапній ревізії. Темпи реінфекції залишаються однаковими, незважаючи на відсутність цементу з антибіотиками в безцементних конструкціях [9]. Крім того, Джордж та співавтори провели систематичний огляд одноетапних ревізій між цементними та безцементними інфікованими КшС і не виявили відмінностей в показниках частоти зараження [2].

В даний час неясно, чи потрібен насичений антибіотиками цемент під час повторної імплантації для збільшення швидкості лікування від інфекції.

Відомо, що аміноглікозиди і глікопептиди представляють собою дві групи антибіотиків, які в рівній мірі відповідають включенню в кістковий цемент [38]. Комбінація цих антибіотиків має перевагу широкого антимікробного спектру з хорошою кінетикою елюції [38]. Ванкоміцин показаний для лікування ортопедичних інфекцій, тому що стафілококи є найбільш поширеними бактеріями, що викликають такі інфекції, а ванкоміцин володіє чудовою ефективністю проти цих штамів, особливо стійких штамів [38]. Як правило, нізкодозірованний насичений антибіотиками кістковий цемент визначається як ≤ 4 г антибіотика (-ів) / 40 г поліметилметакрилата і використовується для реімплантації, так як більш високі дози впливають на механічні властивості цементу [38]. Якщо використання антибіотичного цементу продемонструє явну вигоду щодо швидкості лікування інфекції, будуть потрібні подальші дослідження для визначення оптимального вибору антибіотика і його дозування.

Автори: *Rafael Llopis, Nemandra A Sandiford, Daniel Kendoff, Amir Sandifort*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи впливає використання добавок з танталу під час одноетапної ревізії КшС при лікуванні ППІ.

Рекомендація: Результати ретроспективних досліджень дозволяють припустити, що використання аугмента танталу можуть надавати захисну дію проти подальшої інфекції після одноетапної ревізійнійної операції на суглобі в контексті ППІ.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: згоден: 58%, не згоден: 31%, утримався: 11% (проста більшість, немає консенсусу).

Обґрунтування

Взаємодія між організмами і металами, які використовуються в ортопедичній хірургії, стало предметом дискусій та досліджень. Шихан зі співавторами [39] показали, що стафілококові види демонструють велику адгезію до нержавіючої сталі в порівнянні з титаном на моделі кролика. Трабекулярний метал (тантал) був популярним додатком «до зброї» при ревізійній хірургії кульшового суглоба. Через свою біологічну сумісність і властивістю остеоінтеграції тантал використовується при виробництві первинних, а також ревізійних компонентів ендопротезів, з добрими або відмінними ранніми клінічними результатами [40, 41].

Було висловлено припущення, що тантал може захистити від інфекції. Schildhauer зі співавторами [42] виявили, що золотистий стафілокок значно менше прилипає до чистого танталу в порівнянні з нержавіючої сталлю, покритою танталом, і комерційно чистим титаном та титановим сплавом (Ti-6AL-4V). Проте, в

цьому дослідженні *Staphylococcus epidermidis* продемонстрував подібну поведінку при адгезії серед цих металів.

Schildhauer зі співавторами [43] також досліджували активацію лейкоцитів людини в присутності танталу (Та) в порівнянні з іншими ортопедичними матеріалами. Вони виявили, що ступінь активації лейкоцитів була безпосередньо пов'язана з шорсткістю поверхні. Вивільнення цитокінів і фагоцитарна активність збільшувалися в присутності Та-кондиціонованого середовища.

У ретроспективному клінічному дослідженні ревізійної артропластики кульшового суглоба з використанням імплантатів з танталу або титану було оцінено 144 операції на кульшовому суглобі, після яких була проведена ревізія через інфекцію. Невдача через подальшу інфекцію склала 3,1% (2 з 64) в групі з танталом і 17,5% (14 з 80) для групи з титаном (p = 0,006) [44]. При дослідженні ревізійних ТЕКС метафізарні конуси танталу були імплантовані 21 пацієнту (16 асептичних і 5 септичних). При середньому періоді спостереження 36 місяців тільки одна конструкція була видалена через персистуючу інфекцію, і всі метафізарні конуси показали ознаки стабільної остеоінтеграції [45]. Результати цих клінічних досліджень також показують, що тантал може бути захисником від інфекції після ревізійних ТЕКшС і ТЕКС.

Зовсім недавно Harrison і співавтори [46] оцінили внутрішні антибактеріальні властивості Та в порівнянні з ацетабулярними компонентами Ті у добре розробленому і контрольованому дослідженні in vitro. Вони не виявили відмінностей між двома металами з точки зору стійкості до колонізації S. aureus та S. epidermidis.

Результати відновлення дефектів кульшової западини з використанням аугментів з танталу були обнадійливими в ранні та середні терміни. Клатте зі співавторами [47] виконав дослідження типу «випадок-контроль», в якому оцінювали вплив добавок танталу на частоту реінфекції у пацієнтів, які перенесли одноетапну ревізію ТЕКшС з приводу інфекції. Це було ретроспективне дослідження з контролем випадку, при якому використали групи, які були добре підібрані, і інфекція була діагностована на основі прийнятих, стандартизованих критеріїв. Не було ніяких істотних відмінностей в тривалості операції, показниках переливання крові або протоколах антибіотиків, які використовуються в кожній групі. Не було відмінностей в показниках реінфекції в обох групах (2 випадки в кожній групі). Хоча результати Клатте зі співавторами є цікавими, число учасників було невеликим.

Література безумовно передбачає, що тантал володіє потенційно важливими перевагами при реконструкції дефектів кульшової западини. Тим не менше, немає чітких доказів того, що збільшення кульшової западини призводить до зниження частоти інфекцій при його використанні в одноетапній ревізії КшС з приводу ППІ.

Автори: *Michael J. Petrie, Ian Stockley, Michael Kelly, Javad Parvizi*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи пов'язано використання високопористого танталу зі зменшенням ризику рецидивів ППІ при ревізійному ТЕС?

Рекомендація: Існують деякі свідчення того, що використання високопористого танталу пов'язано зі зменшенням ризику рецидивів ППІ у пацієнтів, яким зроблено ревізійне ТЕС.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: згоден: 51%, не згоден: 36%, утримався: 13% (проста більшість, немає консенсусу).

Обґрунтування:

Безцементні компоненти кульшової западини все частіше використовуються при ревізійному ТЕКшС. Ці імплантати продемонстрували сприятливі результати у порівнянні з їх цементними альтернативами, з більш низькими показниками асептичного розхитування, остеолізу, переломів та інфекцій [48]. Безцементні варіанти, які використовуються при ревізійному ТЕКшС — це компоненти, виготовлені в основному з титану (Ti) або танталу (Ta). Конструкції з трабекулярного металу (ТМ) (Zimmer-Biomet, Варшава, Індіана) все частіше використовуються в складних реконструктивних операціях, особливо коли спостерігається значна втрата кісткової маси. ТМ являє собою пористий композит, що містить вуглецевий скелет, вкритий танталом (Ta). Пористі танталові покриття мають ряд переважаючих характеристик: збільшене в обсязі вростання тканини через високу пористість (75-85%); порівнянний модуль пружності з трабекулярною кісткою (2,5-3,9 МПа) для зниження екранування від стресу; і сприятливі фрикційні властивості (μ = 0,88) для зменшення мікроруху компоненту ендопротеза [49]. Перевагами пористих металевих добавок є пряме вростання кісток пацієнта, складність розробки, запобігання передачі захворювання і легка доступність. У літературі повідомлялося, що реконструкція з використанням імплантатів з Та може привести до кращих результатів у порівнянні з іншими безцементними компонентами. Передбачається, що ці результати пов'язані з підвищеною остеоінтеграцією, про що повідомлялося як в дослідженнях на тваринах, так і в клінічній практиці [49, 50, 51].

Короткострокові і середньострокові результати використання пористих компонентів з танталу є багатообіцяючими в порівнянні з їх безцементними аналогами [49, 52]. Flecher та співавтори [53] повідомили про глобальну виживаємість 92,3% протягом 64 місяців без асептичного розхитування. Клемент та співавтори [54] повідомили про схожі результати: виживання імплантатів склало 92% за 5 років, а рентгенологічних даних остеолізу не було виявлено. Обнадійливі результати були також помічені, коли період спостереження був продовжений; Уайтхаус зі співавторами [55] повідомили про виживання 92% протягом 10 років для їх серії пацієнтів, яким були встановлені стегнові компоненти ендопроза з ТМ в поєднанні з ацетабулярного компонентом з ТМ.

Wegrezyn зі співавторами з клініки Мейо опублікували своє рандомізоване контрольне дослідження, що порівнює пористий тантал (n = 45) з титановими (n = 41) чашками ендопротеза пористого покриття для первинних ТЕКшС з мінімальним періодом спостереження 10 років. Обидві групи продемонстрували чудову загальну виживаність: у 100% пацієнтів в групі ТМ спостерігалася остеоінтеграція та не було виконано ревізій чашок ендопротезів з приводу остеолізa або асептичного розхитування. У одного пацієнта (2%) в групі Ti був виявлений випадок асептичного розхитування через 12 років після первинної операції. Рентгенологічний аналіз під час останнього спостереження виявив рентгенопрозорі лінії у 4% чашок з ТМ і у 33% чашок з Ti (P <0.0001), що викликає стурбованість з приводу можливості розхитування та заміни чашок ендопротезів у

майбутньому [57]. Ця стурбованість підтвердилась результатами, отриманими в інституті Ротмана, який виявив значно більшу кількість «світлих» зон в групі компонентів з Ті в порівнянні з групою з Та (Р = 0.02), у пацієнтів,в яких, як повідомлялося, був великий дефіцит кістки (Paprosky 2C, 3A, і 3B) [58]. Однак, Jafari та співавтори [58] повідомили про чудове виживання компонентів ендопротезів без відмінностей між двома групами.

Klatte та співавтори провели ретроспективне дослідження випадок-контроль і виявили, що збільшене використання танталу під час одноетапної ревізії з приводу інфекції не впливало на частоту виникнення повторних інфекцій або інших будь-яких короткострокових ускладнень. Середній період спостереження склав лише 3 роки в обох дослідних групах, і автори рекомендували подальше дослідження для оцінки довгострокової стійкості [47].

Повідомлялося, що тантал, як матеріал, може краще протистояти розвитку інфекцій, ніж титан. Нещодавно опублікована ретроспективна серія випадків за участю 966 пацієнтів, що продемонструвала більш низьку частоту реінфекцій у випадках, при наявності інфекції з використанням Та компонентів ендопротеза в порівнянні з компонентами кульшової западини з Ті [44]. Частота ревізійних втручань за всіма причинами в групі з Та була нижче, ніж в групі з Ті (4,4% проти 9,9%, Р <0,001). Результати були більш вражаючими в групі КшС, перевірених на інфекцію (n = 144). Невдачі через повторні інфекцій були значно нижче в групі з Та в порівнянні з такими ж в групі з Ті (3,1% проти 17,5%, Р = 0,006). Для пояснення цього спостереження були запропоновані три гіпотези:

(1) Та володіє більш високим потенціалом для стимуляції остеоінтеграції, ніж Ті, і, отже, «мертвий простір» видаляється швидше; крім того, остеобласти можуть легше прилипати та інтегруватися на поверхні компонента ендопротеза, що позбавляє доступу до нього інфікуючих організмів.

(2) Через топографічної тривимірної структури, яка покриває компонент ендопротеза Та, мікробам важко отримати доступ і колонізуватись у порівнянні з плоскою поверхнею, на якій легко може бути сформована біоплівка.

(3) Хімічні або поверхневі характеристики Та можуть бути ворожими по відношенню до інфікуючих організмів. [44].

Приєднання бактерій до металевих імплантатів, що використовуються в ортопедичній хірургії, є одним з найбільш важливих факторів вірулентності для місцевих інфекцій чужорідного тіла і передумовою для розробки біоплівок на поверхні імплантатів.

Дослідження in vitro, проведене в Німеччині, спробувало оцінити відмінності між адгезію бактерій до танталу та іншими, зазвичай використовуваними, матеріалами для ортопедичних імплантатів. Schildhauer та співавтори [42] стверджують, що чистий тантал має значно меншу адгезію до *Staphylococcus aureus* в порівнянні з титановим сплавом (Р <0,05).

У дослідженні *in vitro*, проведеному Sheffield та співавторами, була зроблена спроба встановити, чи володіє тантал будь-якими власними антимікробними або антібіоплівковими властивостями. Зрізи як Та, так і Ті стерилізували і потім інкубували з інокулятом в малих дозах або *S. aureus* або *S. epidermidis* протягом 24 годин. Кількість колонієутворюючих одиниць кількісно визначали на чашках з агаром Мюллера-Хинтона. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між кількістю колонієутворюючих одиниць для антимікробної або

антібіоплівкової активності в обох групах, що ставить під сумнів останні 2 гіпотези, викладені раніше [46].

Оскільки більшість досліджень, про які повідомляється, являють собою єдиний центр з обмеженою кількістю дослідників, підхід, заснований на великих даних реєстру, може забезпечити більш глибоке розуміння. Matharu та співавтори [59] розглянули використання компонентів кульшової западини з ТМ для первинного ТЕКшС і порівняли їх наступні показники ревізії з компонентами ендопротезів, які не були покрити ТМ. Група виконала дослідження, зіставлене з оцінкою схильності, з Національного об'єднаного реєстру Англії та Уельсу і повідомило, що 5-річні показники частоти ревізії були значно нижче в групі з ТМ у порівнянні з контролем для (1) всіх причин (1,0% проти 1,8 %), P <0,001), (2) асептичне розхитування кульшової западини (0,1% проти 0,2%, P = 0,029) і (3) інфекція (0,5% проти 0,9%, P = 0,001) [59].

Laaksonen зі співавторами Повідомляють про спільне дослідження, розглядаючи спільні реєстри Австралії і Швеції для оцінки ризиків повторних перевірок між ефективністю танталу та іншими безцементними компонентами при ревізійному ТЕКшС. Були включені 2 442 первинних ревізії після ТЕКшС з пористими чашками з танталу і 4 401 первинних ревізій при застосовуванні інших безцементних чашок ендопротезів. Виживання при повторному огляді з будь-якої причини було біля 7 років між двома групами (86% [Ta] і 87% [контроль], P = 0,64). Загальна виживаємість до 7 років з повторним обстеженням з приводу ППІ суглобів, оскільки кінцева точка склала 97% для обох груп (P = 0.64) Виживання пористої чашки з танталу при первинній ревізії ендопроеза кульшового суглоба була аналогічна контролю безцементної чашки. Ніяких переваг у використанні при ревізійному ендопротезуванні з приводу інфекції в якості кінцевої точки не можна віднести до групи танталу [60].

Таким чином, результати використання високопористих компонентів з танталу в ревізійному ТЕКшС є багатообіцяючими, з більш низькими показниками ППІ суглобів, ніж у їх альтернатив титану. Причини такого зниження рівня захворюваності поки не відомі, але і в цій області необхідно виконати додаткову роботу.

5.7. Фактори, пов'язані з ендопротезом

Автори: *Mohammad Ghazavi, Hamidreza Yazdi.*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи існують відмінності в результатах між артродезом і ампутацією вище коліна при хронічних ППІ колінного суглоба?

Рекомендація: Так, ампутація вище коліна при лікуванні хронічної ППІ суглоба у разі виникнення ТЕКС має нижчий функціональний результат і більш високу смертність у порівнянні з артродезом колінного суглоба.

Рівень доказовості: помірний.

Підсумки голосування: згоден: 82%, не згоден: 13%, утримався: 5% (супербільшість, рішучий консенсус).

Обґрунтування

Одне з найбільш ранніх досліджень результатів процедур порятунку було опубліковано в 1988 році Pring зі співавторами Вони розглянули 23 пацієнта, яким була проведена ампутація вище колінного суглоба після невдалої ТЕКС, і показали, що більше половини пацієнтів в кінцевому підсумку були прикуті до інвалідного крісла [1]. Isiklar та співавтори розглянули 9 ампутацій вище колінного суглоба, які були виконані після невдалих багаторазових операцій з приводу ТЕКС у 8 пацієнтів. Через 2,5 року спостереження тільки 2 з 8 пацієнтів могли пересуватися за допомогою милиць, 1 пацієнтові потрібно було носити зовнішній протез. Вони вважали, що більш рання спроба артродезування колінного суглоба зі збереженням кісткового запасу може запобігти негативним результатам ампутації вище колінного суглоба [2].

Sierra та співавтори розглянули 18 443 ТЕКС, проведених в період між 1970 і 2000 роками. Вони виявили, що з 67 (0,36%) пацієнтів, які в кінцевому підсумку перенесли ампутацію вище колінного суглоба, 19 пацієнтам ця операція була виконана у зв'язку з наявністю супутньої інфекції. Функціональні результати пацієнтів, які перенесли ампутацію вище колінного суглоба, були незадовільними, і значна частина цих пацієнтів ніколи не була забезпечена зовнішнім протезом, а ті, хто був їм оснащений, не отримували функціональну незалежність [3].

Blom та співавтори при огляді 69 випадків ревізії виявили 5,8% випадків інфекційного ураження суглоба. У двох інфікованих випадках, яким було проведено артродезування суглоба, були отримані подібні бали за шкалою Оксфорда у порівнянні з пацієнтами, яких лікували за допомогою двоетапної ревізії [4].

Fedorka та співавт. ретроспективно розглянули 35 пацієнтів, якім була зроблена ампутація вище колінного суглоба після інфекційного ускладнення, пов'язаного з ТЕКС. Після середнього періоду спостереження на протязі 39 місяців п'ятнадцять пацієнтів після ампутації вище колінного суглоба померли, а 11 пацієнтам була необхідна повторна операція. З'ясувалось, що тільки 8 з 14 пацієнтів, які отримали зовнішнє протезування кінцівки, змогли частково відновити свої функціональні можливості [5].

Chen зі співавторами ретроспективно вивчили функціональні можливості 20 пацієнтів, які перенесли артродезування колінного суглоба, і порівняли їх з 6 раніше зареєстрованими випадками ампутації вище колінного суглоба для ППІ після ТЕКС. Як фізичний, так і психічний компоненти опитувальника (SF-12) були вище в групі артродезу. Загальне число амбулаторних хворих збільшилося в групі артродеза та зменшилося в групі ампутації. Вони прийшли до висновку, що артродезування при лікуванні складних ППІ після ТЕКС може мати кращі функціональні результати в порівнянні з виконанням ампутацією вище колінного суглоба [6].

Ханна та співавтори виявили 9 пацієнтів, яким в період з 2000 по 2013 років було проведено ампутацію вище колінного суглоба з приводу рецидивів ППІ після ТЕКС. Вони вивчили свої функціональні можливості з використанням шкали SF-12 і запитали пацієнтів про їх задоволеності шляхом розробки опитувальника. Шість з 7 пацієнтів були функціонально не обмежені у пересуванні без зовнішнього протеза, а 4 не змогли носити пристрій більше 1 години. Незважаючи

на погані функціональні результати, всі пацієнти були задоволені виконанням ампутації вище колінного суглоба в порівнянні ситуацією до операції. Вони рекомендували розглянути ампутацію вище колінного суглоба при хронічній інфекції ендопротезів колінного суглоба у пацієнтів з множинними супутніми захворюваннями, невдалими багаторазовими спробами ревізій, ураженням м'яких тканин коліна та надмірною втратою кісткової маси або важким судинним захворюванням [7].

Родрігес-Мерхан зі співавторами В огляді 10 робіт в порівнянні з ампутацією вище колінного суглоба з ТЕКС після невдалих ЕУЛ виявили, що у значного відсотка пацієнтів з ампутацією вище колінного суглоба ніколи не був встановлений протез, а у тих, хто був пристосований, дуже рідко досягалася функціональна незалежність. Вони також повідомили, що тільки 50% пацієнтів могли ходити після ампутації вище колінного суглоба, в той час як пацієнти з артродезуванням колінного суглоба можуть ходити, по крайній мірі, по будинку, і більшість пацієнтів з артродезуванням досягли звичайної повсякденної життєдіяльності. Вони прийшли до висновку, що, оскільки функціональні результати після ампутації вище колінного суглоба - погані, а пацієнти з артродезом мають кращий функціональний та амбулаторний результат, але артродез колінного суглоба варто строго розглядати в якості вибору лікування для пацієнтів, яким не вдалося пройти лікування з приводу інфікованого колінного суглоба [8].

Johnson і Bannister [9] у невеликій серії з 25 інфекційних ускладнень в ділянці колінного суглоба повідомили, що артродезуваня було найбільш успішним методом лікування, що забезпечує полегшення болю і контроль над інфекцією у 11 з 12 (92%) пацієнтів при останньому спостереженні.

Одне з рідкісних повідомлень про незадовільні результати артродезування колінного суглоба було опубліковано Rohner зі співавторами Вони повідомили про 50%-ну частоту персистуючої інфекції та 73% -ну наявність постійного болю у 26 пацієнтів, яким зробили артродез з інтрамедулярним стрижнем. Всі оцінки показали помітне погіршення якості життя. Вони прийшли до висновку, що використання інтрамедулярнго цвяху після септичного збою або ревізійній операції ТЕКС варто розглядати зі скептицизмом [10].

Карр зі співавторами повідомили про пацієнтів, які знаходяться у національній базі даних, яка охоплює період з 2005 по 2012 рр. та виявили 2 634 пацієнта після артродезування колінного суглоба і 5 001 пацієнта, якім було виконане ампутацію вище колінного суглоба з приводу інфекції після ТЕКС. Вони виявили зростаючу тенденцію до ампутації вище колінного суглоба, ніж до артродезування колінного суглоба, у пацієнтів, які були старше і мали більшу кількість супутніх захворювань. Вони також виявили частіші системні ускладнення, більш тривале перебування в стаціонарі, більш високі 90-денні ремісії та смертність в стаціонарі після ампутації вище колінного суглоба. Випадки артродезування, однак, мали значно вищий рівень післяопераційних інфекцій [11].

Son і співавтори ідентифікували тисячу сто вісімдесят двох пацієнтів з артродезом колінного суглоба і 1 864 пацієнтів з ампутацією вище колінного суглоба та з груп з 44 466 пацієнтів, які перенесли ревізійну операцію з діагнозом ППІ після ТЕКС в період з 2005 по 2014 рік з використанням 100% Національної бази даних претензій за програмою Medicare [12], їх метою було визначити частоту, фактори ризику, смертність, пов'язані з артродезуванням коліного суглоба

та ампутацією вище колінного суглоба. Вони виявили тенденцію до зниження кількості операцій артродезуання та ампутацій з 2005 року. Клінічні фактори, пов'язані з артродезом, включали гостру ниркову недостатність, ожиріння і додаткові ревізії, пов'язані з інфекцією. Більш високі показники коморбідності за Чарлсоном, ожиріння, тромбоз глибоких вен і додаткові ревізії були факторами, пов'язаними з артродезом, яка, в свою чергу, була незалежним фактором ризику смертності. Після поправки на вік, супутні захворювання та інші фактори смертність була вище у пацієнтів після операцій ампутації. Ризик смерті пацієнтів в групі після артродезування не змінився в порівнянні з пацієнтами, які пройшли ревізію [12].

George та співавтори розглянули 53 випадки ампутацій на рівні колінного суглоба, виконаних з приводу розвитку ППІ після ТЕКС, щоб визначити чинники, які прогнозують амбулаторний статус після ампутації для перипротезних інфекцій колінного суглоба, і з'ясувати вплив цієї операції на загальні результати здоров'я. Після 29 місяців спостереження 43 пацієнта були живі, і 28 були доступні для контакту. У 14 пацієнтів інфекція була в місці кукси. В цілому 47% пацієнтів не були амбулаторними, і їх функціональні результати не покращали в порівнянні з їх ампутацією. Чоловіча стать і передопераційний амбулаторний статус в співтоваристві були незалежними предикторами пішохідної здатності після ампутації [13].

Wu і співавтори провели систематичний огляд літератури та аналіз рішень, щоб визначити спосіб лікування, який, ймовірно, призведе до найвищої якості життя пацієнта після невдалої двоетапної процедури ревізійного ендопротезування при розвитку ППІ після ТЕКС. Послідовні дані в більшості серій випадків і оглядів підтверджують, що більш низький функціональний результат і більш висока смертність очікуються після ампутацій в порівнянні з артродезуванням колінного суглоба при розвитку ППІ після ТЕКС. Ґрунтуючись на даних, автори прийшли до висновку, що при виконанні артродеза варто строго враховувати, коли у пацієнта з невдалою двоетапною ревізією є наявність інфікованого ендопротеза колінного суглоба. Операція артродезування, швидше за все, забезпечить контроль над інфекцією при максимальному функціонуванні пацієнта, коли є достатній залишковий кістковий запас і коли повторна двоетапна ревізійна операція з імплантації має низьку ймовірність успіху (тобто стійкі організми, поганий господар [15]).

Кон зі співавторами Провели огляд літератури за 10-річний період. Вони виявили, що атродезування колінного суглоба при розвитку інфекції після ТЕКС була складною операцією, яка була пов'язана з ускладненнями. Огляд показав, що втрата кісткової тканини дистального відділу стегнової кістки і проксимального відділу великогомілкової кістки була найбільш важливим прогностичним фактором [16].

Крім того, недавня стаття Parvizi зі співавторами Показала, що повне викорінення рецидивуючих перипротезних інфекцій суглобів може бути досягнуто шляхом резекції всіх компонентів без реімплантації через артродезування або ампутацію. Вони прийшли до висновку, що інновації в майбутньому, такі як черезшкірне протезування, можуть поліпшити те, що у нас є, і дозволити пацієнтам з ампутацією досягти функціональної незалежності [17].

Автори: *Timothy L. Tan, Javad Mortazavi*

ЗАПИТАННЯ 2: Скільки повторних ендопротезувань доцільно виконувати, перш ніж розглядати операцію порятунку (наприклад, ампутацію або артродез)?

Рекомендація: Пацієнти з невдалим результатом після двоетапного ревізійного ендопротезування, які піддаються повторному двоетапному ревізійному ендопротезуванню, демонструють погані результати. Невдача після повторного двоетапного ревізійного ендопротезування залежить, від загального стану пацієнта і стану кінцівки. Таким чином, хірурги повинні враховувати супутні захворювання і очікування пацієнта при ухваленні рішення про те, чи варто виконувати пацієнту повторне двоетапне ревізійне ендопротезування. Результати третього або четвертого двоетапного ревізійного ендопротезування більш невдалі.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: згоден: 88%, не згоден: 10%, утримався: 2% (супер-більшість, рішучий консенсус).

Обґрунтування

Двоетапне ревізійне ендопротезування залишається кращим методом лікування хронічних ППІ суглобів в Сполучених Штатах. Що повідомляється частота успіху двоетапної ревізійного ендопротезування варіюється з частотою від приблизно 70% до 90%. Проте, існує значна захворюваність і смертність, пов'язані з багаторазовими операціями для лікування ППІ [18, 19].

У літературі є кілька досліджень, що демонструють погані результати після першого етапу двоетапного ревізійного ендопротезування. Kheir зі співавторами виявили, що у пацієнтів, яким було зроблено другий етап двоетапного ревізійного ендопротезування, реімплантація сталася тільки в 65% випадків, а успішні результати — тільки в 61,6% випадків. Крім того, з 14 випадків, що не були повторно імплантовані, був високий рівень ампутацій (n = 5), смертності, пов'язаної з ППІ (n = 2), і артродезом (n = 1) [20]. Kalra та співавтори повідомили про аналогічну групу пацієнтів, де успіх був досягнутий у 36,4% (4/11) пацієнтів, які перенесли повторну ревізію після невдалого двоетапного ревізійного ендопротезування [21].

Аззам зі співавторами Продемонстрували, що рецидивні або персистуючі інфекції після невдалого двоетапного ревізійного ендопротезування були виявлені у 4 з 18 пацієнтів (22,2%) [22]. У цій серії 2 пацієнта перенесли трете двоетапне ревізійне ендопротезування, і через 2 роки у цих пацієнтів не було відмічено розвитку інфекції. Крім того, Fehring і співавтори виявили, що у 45 пацієнтів, які перенесли друге двоетапне ревізійне ендопротезування, у 22 (49%) була проведена ще одна ревізія після розвитку повторної інфекції. Крім того, Backe та співавтори також досліджували результати 12 пацієнтів, яким не вдалося виконати перший етап двоетапного ревізійного ендопротезування, в тому числі 9 пацієнтів, яким було виконане повторне двоетапне ревізійне ендопротезування, і 3 пацієнта, яким був виконаний артродез. Хоча ні в одній з груп випадків повторних інфекцій не було, 3 пацієнта з артродезом були незадоволені своєю жорсткою кінцівкою, не дивлячись на її гарне становище [23]. У пацієнтів з невдалим повторним

двоетапним ревізійним ендопротезуванням виявлений організм найчастіше відрізняється від ідентифікованого при первшому етапі двоетапного ревізійного ендопротезування [23].

У той час як результати другого етапу двоетапного ревізійного ендопротезування добре відомі, є мінімальна кількість літератури щодо очікуваних результатів третього та четвертого двоетапного ревізійного ендопротезування. Проте, розуміння факторів ризику невдачі після початкового двоетапного ревізійного ендопротезування може допомогти визначити, які пацієнти є оптимальними кандидатами для додаткових спроб двоетапного ревізійного ендопротезування. У пацієнтів з супутніми захворюваннями варто розглядати операцію порятунку з можливістю інфекції резистентних організмів або наприклад, грибкові або ентерококові.

Автори: *Michael Patzakis, Eoin Sheehan*

ЗАПИТАННЯ 3: Які хірургічні альтернативи дезартікуляції стегна у пацієнтів з персистуючими інфекціями суглобів?

Рекомендація: Хірургічні альтернативи дезартикуляції стегна включають резекційну артропластику, коли реконструкція суглоба з використанням мегапротеза неможлива. Дезартикуляція стегна повинна бути зарезервована для пацієнтів з системним сепсисом і / або крайніми інфекціями м'яких тканин кінцівки, у яких операція проводиться як частина рятівної процедури.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: згоден: 93%, не згоден: 4%, утримався: 3% (супер-більшість, рішучий консенсус).

Обґрунтування

Дезартикуляція стегон вважається останнім варіантом операції для непухлинних уражень даної ділянки, включаючи некротичні інфекції м'яких тканин, газову гангрену та небезпечні для життя інфекції [24]. Fenelon і співавтори [25] повідомили про 11 випадків дезартикуляції на рівні кульшового суглоба, виконаних внаслідок невдалого ендопротезування та розвитку важких інфекцій м'яких тканин та кісток, кісткових дефектів або судинних травм.

Велика втрата кісткової тканини від невдалої процедури артропластики та резекції є основною проблемою з інфекцією або без неї. Фонтан та ін [26] вияв 14 пацієнтів, які мали загальну артропластику стегнової кістки як процедуру порятунку кінцівок при розвитку ускладнень після ендопротезування протягом 25 років. Показаннями до лікування були викорінення інфекції протезного суглоба, лікування інфікованих перипротезних переломів, масивна втрата кісткової маси, що виключає використання внутрішньоканального протеза, рецидив вивиху або комбінація цих чинників. У шести пацієнтів не було ускладнень. У трьох пацієнтів розвинулася інфекція, та у 5 пацієнтів виникли повторні післяопераційні вивихи. У восьми пацієнтів не було ніякого болю, тоді як у 8 інших пацієнтів була постійний біль, що вимагало тривалого прийому опіоїдів. Було загальне поліпшення функції у всіх пацієнтів та у 4 пацієнтів, які досягли 75% поліпшення.

Parvizi зі співавторами [27] досліджували 48 пацієнтів, які отримали модульний мегапротез з виконанням або без кісткової пластики. Були добрі функціональні результати у 22 пацієнтів, задовільні результати у 10 пацієнтів і погані результати у 11 пацієнтів. Три пацієнта померли до того, як пройшло мінімальне 2-річне спостереження. Вони прийшли до висновку, що для пацієнтів з великими кістковими дефектами, що виключає використання звичайних протезів через неможливість домогтися адекватної фіксації, це може бути операцією вибору для цих пацієнтів.

Smolders та співавтори [28] розглянули 25 пацієнтів у ретроспективному дослідженні, які отримували лікування з використанням модульної універсальної пухлинної ревізійної системи (MUTARS; Implantcast GmbH, Букстехуде, Німеччина). Показники за шкалою Харріса покращилися з 28 балів до операції до 81 бали після операції, у 24% пацієнтів розвинулися ускладнення.

Беренд та співавтори [18] повідомили про 59 пацієнтів, у яким було виконано ТЕКшС для порятунку кінцевих стадій протезних захворювань. Показання до операції включали численні ревізійні ендопротезування кульшового або колінного суглобів, невдалі перипротезні переломи стегнової кістки або рецидивуючі інфекції, які лікувалися за допомогою багаторазових радикальних хірургічних операцій. Середній період спостереження склав 4,8 року. Середній бал Harris Hip Pain склав 34 з 44 балів. Гарна функція була досягнута: 98% могли пересуватися, а 43% — за допомогою допоміжного пристрою або тростини. Було 18 ускладнень або наступних операцій (30,5%). Інфекційні ускладнення сталися у 8 пацієнтів і вивихи у 7 пацієнтів.

Shih та співавтори [29] оцінили 12 пацієнтів з масовим кістковим дефіцитом проксимального відділу стегнової кістки, які отримали проксимальний мегапротез стегнової кістки після поганого результату ТЕКшС. Вони мали середнє спостереження 6 років. Вісім (67%) хворих мали задовільні результати, 1 — задовільний результат, а 3 — погані результати. Частота ускладнень була високою: дислокації у 5 (42%), глибокі інфекції у 4 (33%), ектопічні осцифікації в 1 (8%), 1 — зміщення більшого вертлюга і 1 випадок асептичного розпушування. У трьох пацієнтів були постійні операції з використанням кісткової резекції при ендопротезуванні після повторного розвитку рецидивуючої інфекції.

Артіако зі співавторами [30] повідомили про 5 пацієнтів з великими дефектами стегнової кістки та розвитком інфекції з використанням мегапротеза при ревізії при розвитку ППІ після ТЕКшС. Вони порівняли свої результати з 4 дослідженнями з використанням мегапротеза при великих дефектах стегнової кістки та інфекції. Одне з досліджень були відмічені не зовсім адекватні дані, а 3 використовувалися для порівняння. Їх результати показали, що у 4 з 5 пацієнтів була елімінація інфекції, а середній бал за шкалою Харріса Хіпа склав 74 бали в порівнянні з 20 випадками з 3 літературних досліджень 75 балів. У групі огляду літератури було 6 (33%) пацієнтів з рецидивуючими інфекціями та загальними ускладненнями у 8 з 20 (40%).

Friesecke та ін. [31] оцінювали результати загальних протезів стегнової кістки, імплантованих під час ревізійної артропластики у 100 послідовних пацієнтів без інфекцій. Середня тривалість спостереження становила 5 років. Шістдесят п'ять пацієнтів (68%) не мали ускладнень. Глибока інфекція виникла у 12 пацієнтів (12%), а паралічу у одного (1%). Середня функціональна оцінка кульшового

суглоба Enneking склала 1,25 бали до операції і покращилася до 3,29 бали після операції. Середній бал до колінного суглоба до операції склав 2,09 бали і 3,29 бали після операції. Вони прийшли до висновку, що ТЕКшС є корисним імплантатом для пацієнтів з великою втратою кісткової маси при ревізійному ендпротезуванні. Хоча рівень зараження був високим, загальні функціональні результати були оцінені краще, ніж хороші по класифікації Enneking для стегна і коліна.

Gebert та ін. [32] повідомили про 45 пацієнтів, які перенесли ревізійні операції з використанням модульної універсальної пухлинної ревізійної системи (MUTARS; Implantcast GmbH, Букстехуде, Німеччина). Середній період спостереження склав 39 місяців. Ускладнення виникли у 8 пацієнтів (18%) з одним вивихом, 2 асептичних розхитування і 5 реінфекція. Оцінка Харріса Хіпа склала 3,0 доопераційного і 78 післяопераційного. Castellanos і співавтори [33] повідомили про результати 78 пацієнтів протягом 5 років спостереження при розвитку ППІ паля ТЕКшС, яким при операції ендопротезування були виконані кісткові резекції. В цілому у 86% пацієнтів інфекцію знаходилась під контролем, а 83% пацієнтів досягли задовільного знеболювання.

Ganse та співавтори [34] повідомили про 18 операцій ТЕКшС із середнім періодом спостереження 52 місяці. 13 з них були виконані двоетапні ревізії, у 5 пацієнтів — резекційні артропластики. Вони повідомили про відсутність відмінностей в балах за шкалою Харріса між двома групами, із середнім балом 60 балів. Cordero-Ampuero [35] розглянув результати операцій резекційної артропластики в літературі і прийшов до висновку, що існує широкий розкид в задоволеності від 13% до 83%. Дозвіл інфекції походить від 80% до 100% пацієнтів. Фактори ризику невдачі включали ревматоїдний артрит, метіцилінрезистентний золотистий стафілококи ентерококові інфекції. Біль відзначалася як сильна у 16-33% пацієнтів, помірна у 24-53% і слабка у 76%. Двадцять дев'ять відсотків були в змозі самостійно і 45% геріатричних пацієнтів були нездатні ходити. Харріс Хіп бал варіювався від 25 до 64 балів.

Korim та співавтори [36] в системному огляді проксимального ендопротезування стегнової кістки при непухлинних станах повідомили про 14 досліджень із середнім періодом спостереження 4 роки (діапазон 0-14 років). Найбільш частими ускладненнями були вивих (15,7%) та інфекція (7,6%). Рівень смертності коливався від 0% до 40%.

На закінчення, існує кілька альтернатив дезартікуляції стегна, включаючи резекційну артропластику та імплантацію мегапротеза, такі як проксимальне або загальне ендопротезування стегна пластикою дефектів алотрансплантатом або без нього. Однак ефективність та показання цих процедур залишаються неясними через низький рівень доказів та короткотермінового спостереження. Необхідні подальші дослідження більш високого рівня, щоб краще направляти лікування в цих складних клінічних умовах.

Біоплівки

Розділ 1: Формування

Розділ 2: Руйнування

Розділ 1: Формування

Автори: *Mark Smeltzer, Manjari Joshi, Mark Shirtliff, Daniel G. Meeker, Jeffrey B. Stambough, Janette M. Harro*

ЗАПИТАННЯ 1: Який життєвий цикл біоплівки та механізм її дозрівання?

Відповідь: Біоплівка — це сукупність мікроорганізмів, що прикріплені до субстрату, поверхні або одне до одного, занурені в матрикс екстрацелюлярних полімерних речовин і демонструють зміну фенотипу, тобто параметри росту, експресії генів та синтез протеїнів. Життєвий цикл інфекційної біоплівки має такі етапи: прикріплення (взаємодія між бактерією та імплантатом), накопичення (взаємодія між бактеріальними клітинами), дозрівання (формування життєздатної 3D-структури) та дисперсія/відривання (виділення із біоплівки). Цей життєвий цикл зазнає змін залежно від мікроорганізму. До характеристик життєвого циклу біоплівки належать прикріплення, проліферація/накопичення/дозрівання й дисперсія. Біоплівки можуть формувати як прикріплені до поверхні скупчення, так і флотаційні скупчення.

Рівень доказовості: високий (науковий огляд джерел).

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Біоплівку можна визначити як сукупність мікроорганізмів, що прикріплені до субстрату, поверхні або одне до одного, занурені в матрикс екстрацелюлярних полімерних речовин і демонструють зміну фенотипу, тобто параметри росту, експресії генів та синтез протеїнів [1]. Товщина біоплівки може змінюватися від першого шару клітини до всієї товщини скупчення клітин, вбудованих у полімерний матрикс. Останній аналіз засвідчив, що біоплівки мають розгалужену будову, у якій мікроколонії можуть існувати як окремі компоненти або мати грибоподібну структуру [2]. Між ними є складна канальна мережа, що забезпечує доступ до поживних речовин із довкілля.

Перипротезна інфекція суглоба (ППІ) може виникати внаслідок гематогенного поширення або прямого потрапляння з верхніх шарів, проникного поранення або контамінування під час хірургічного втручання. Незалежно від джерела інфекції дальший її розвиток залежить від формування та дозрівання біоплівки.

Життєвий цикл інфекційної біоплівки має такі етапи: прикріплення (взаємодія між бактерією та імплантатом), накопичення (взаємодія між бактеріальними клітинами), дозрівання (формування життєздатної 3D-структури) та дисперсія/відривання (виділення з біоплівки). Дальший розвиток інфекційної біоплівки визначений взаємодією низки мікробів, організму хазяїна, навколишніх чинників,

зазвичай неоднакових у різних видах мікробів і навіть у штамах одного виду. Інфекційна біоплівка швидко розвивається, якщо є вірулентний плівкотвірний патоген і сприйнятливий хазяїн (вірулентний штам *S. aureus* в організмі з імуносупресією). Натомість якщо мікроб має повільні ріст і вірулентність (наприклад, *Cutibacterium acnes*, що його раніше називали *Propionibacterium acnes*), здоровий організм людини здатний пригнічувати формування біоплівки, однак уповільнена інфекція все-таки може розвиватися.

Набуваючи сидячого способу життя, мікроби, занурені в біоплівку, мають цілу низку переваг над своїми планктонними формами. Однією з переваг є здатність полімерного матриксу захоплювати й концентрувати багато поживних речовин із довкілля, як-от вуглець, азот та фосфат [3]. Інша перевага біоплівкового способу росту полягає у здатності протистояти низці стратегій видалення, зокрема видаленню за допомогою протимікробного та протизапального засобів, напрузі зсуву, фагоцитарному кліренсу хазяїна й захисту від радикалів кисню та протеаз хазяїна. Цю властиву стійкість до протимікробних чинників зумовлено частково дуже низьким рівнем метаболізму й дуже низькорегульованим рівнем поділу глибоко занурених мікробних клітин [4]. Низький метаболічний рівень може пояснити багато протимікробних стійких властивостей біоплівки, однак інші фактори також відіграють свою роль. Одним із таких факторів може бути здатність біоплівки виконувати функцію дифузійного бар'єра, щоб сповільняти проникнення деяких протимікробних препаратів [5]. Наприклад, реакційні окислювальні засоби можуть бути дезактивовані на зовнішньому шарі біоплівки швидше, ніж вони проникнуть у нижчі шари [6].

Остання перевага росту біоплівки — можливість поширюватися внаслідок відокремлення. Як ми зазначали, мікроколонії можуть існувати окремо або мати грибоподібну структуру. Ці мікроколонії здатні відокремлюватися в напрямку механічного руху рідини або через генетично запрограмовану відповідь, що опосередковує процес відокремлювання [7]. Зазнаючи впливу потоку рідини, мікроколонії рухаються до інших частин організму, щоб прикріпитися та створити біоплівку на незайнятій території. Отже, завдяки цій перевазі може бути постійне джерело бактерій, стійких до протимікробних агентів та імунного кліренсу людського організму, і водночас можуть безперервно поширюватися бактерії.

Формування біоплівки Staphylococcus aureus

Хоч є багато бактеріальних патогенів, здатних формувати біоплівку за цілої низки клінічних умов, *S. aureus* — це основний етіологічний чинник, що призводить до розвитку перипротезної інфекції суглоба.

На початковій фазі формування біоплівки планктонні клітини приєднуються до поверхні. У планктонній моделі росту *S. aureus* регулює експресію ключових медіаторів, щоб запобігти імунній відповіді (протеїн А) і прикріпитися до біотичної поверхні. Ці медіатори мають різні білки, прикріплені до стінки клітин; найбільшу групу зазначених білків називають мікробними поверхневими компонентами, що розпізнають адгезивні матричні молекули (МПКРАММ) [8]. Зв'язування МПКРАММ із такими білками, як фібронектин, фібриноген, колаген і цитокератин, — важливий перший крок у прикріпленні *S. aureus* для формування біоплівки [9]. Прикріплення до абіотичної поверхні визначає властивості та фізико-хімічні характеристики як цієї поверхні, так і бактеріальної поверхні, відіграючи головну роль разом із гідрофобною й електростатичною взаємодією [10].

Однак варто зауважити, що імплантовані компоненти матриксу хазяїна швидко вкривають багато абіотичних поверхонь так само, як і багато імплантованих медичних пристроїв. Тому поверхні, створені як стійкі до «біоплівки», не мали успіху in vivo, адже *S. aureus* опосередковує прикріплення до розроблених поверхонь [11]. Наявність девіталізованої поверхні, вкритої екстрацелюлярним протеїновим матриксом, зменшує кількість інфекційних мікроорганізмів, потрібних для виникнення інфекційного процесу, до менш ніж 100 життєздатних екземплярів *S. aureus*, у такий спосіб підвищуючи здатність *S. aureus* спричиняти біоплівкові інфекції в понад 75 000 разів [12].

Після початкового приєднання бактерії відбувається проліферація та створення позаклітинного матриксу (ПКМ), який часто називають слизом, або глікокаліксом, що містить білки (як з організму хазяїна, так і бактеріальні), вуглеводи й позаклітинну ДНК (пДНК). Вони стають базисом для дозрівання та тривимірного створення біоплівки [11]. Зрештою, унаслідок скоординованого деградування ПКМ за допомогою протеаз, нуклеаз, дельта-гемолізину та інших чинників (фенолрозчинних модулінів) бактеріальні клітини виділяються з біоплівки й можуть розсіюватися та створювати вторинні ділянки інфекції [13]. Нижче подано невелику дискусію щодо чинників і механізмів, відповідальних на цих етапах життєвого циклу *S. aureus*.

Наступна фаза формування біоплівки передбачає проліферацію й накопичення приєднаних бактеріальних клітин. На цьому ранньому етапі міжклітинне з'єднання відіграє головну роль у стабілізуванні ранньої біоплівки, перш ніж буде створено багато ПКМ, щоб захистити прикріплені клітини від руйнівних сил, зокрема зсуву [11]. Одним із ключових факторів міжклітинної адгезії є полісахаридний міжклітинний адгезин (ПМА), який вперше вивчали на *Staphylococcus epidermidis* [14]. Також відомо, що МПКРАММ (описані вище) і деякі цитоплазматичні білки зв'язуються із пДНК [15–17]. Разом ці фактори не тільки відіграють роль у ранній міжклітинній адгезії, але також є основними компонентами ПКМ, що їх виробляють асоційовані з біоплівкою клітини.

Недавні дослідження, які використовують нові технології, що дають змогу оцінювати прогресування біоплівки майже в режимі реального часу, запропонували додати етап розвитку біоплівки після проліферації й накопичення, який називають фазою «виходу» [18]. Для цієї фази типова рання дисперсія зі зменшенням загальної маси біоплівки. Як повідомляють науковці, її досягають унаслідок узгодженої бактеріальної експресії секретованих нуклеаз субпопуляцією бактеріальних клітин, що призводить до деградування пДНК і дальшого вивільнення бактерій [18]. Мета цієї фази та її необхідність для загального прогресування життєвого циклу біоплівки залишаються невизначеними. Проте, зважаючи на часові дані цих спостережень у межах загальної прогресії формування біоплівки, науковці висловили припущення, що відбувається динамічний зсув, коли ранні події переважно пов'язані з білками, а наступні події опосередковані як білками, так і пДНК [11]. Хоч деякі дані дають змогу припустити, що певні біоплівки зазвичай залежать виключно від ПМА, білка або пДНК, ці дослідження пропонують динамічнішу модель розвитку з тимчасовими та просторовими змінами компонентів ПКМ [11].

Фаза дозрівання біоплівки передбачає тривимірне структурування біоплівки у класичні архітектурні конструкції (башти та грибоподібні структури) і розвиток

мікроколоній, що демонструють певне фенотипічне різноманіття [10, 11]. Таке комплексне структурування координоване через баланс адгезивних і руйнівних чинників [10]. Адгезивні чинники містять вищезазначені компоненти ПКМ, як-от ПМА, білки та пДНК. Руйнівні чинники — це ферменти, зокрема протеази та нуклеази, а також молекули, подібні до поверхнево-активних речовин, фенол-розчинні модулі (ФРМ). Ці руйнівні чинники уможливлюють реконструювання й дозрівання структури біоплівки. Наприклад, дослідження засвідчили, що канали створені на всій біоплівці за допомогою поверхневої активності ФРМ, завдяки якій поживні речовини можуть сягнути глибших шарів біоплівки [19]. Тож ці дослідження описують дозрівання біоплівки як субтрактивний процес. Як альтернативу в деяких дослідженнях пропонують додаткове дозрівання зі спостережуваних мікроколоній, що виникають із повільніших, щораз більших базальних шарів біоплівки [20]. Цілком імовірно, що і додаткові, і субтрактивні процеси сприяють складному структуруванню, помітному під час дозрівання біоплівки.

Кінцевий етап життєвого циклу біоплівки полягає в розповсюдженні клітин, які можуть рухатися у віддалені ділянки, щоб поширювати інфекції. Механізм, за допомогою якого *S. aureus* регулює цей крок, великою мірою орієнтований на допоміжну систему регулятора гена (дсрг) кворуму [19, 21]. Ця система реагує на щільність клітин, накопичуючи молекули сигналу, завдяки чому може відбуватися розповсюдження після того, як досягнута порогова щільність [22]. До регульованих цією системою чинників, які діють як «посередники» розсіяння, належать секретовані протеази та фрагменти деградації білкових компонентів ПКМ [23]. Розповсюдження також опосередковане за допомогою дсрг-біологічного утворення ФРМ, які діють, порушуючи молекулярні взаємодії всередині біоплівок [19].

За раннього інфікування біоплівки *S. aureus* виникає інтенсивна запальна реакція хазяїна. *S. aureus* легко протидіє захисту хазяїна внаслідок багатьох факторів вірулентності, які специфічно атакують його, сприяючи імунодефіциту. Експресія факторів вірулентності *S. aureus* належить до системи чутливості кворуму, допомагає хазяїнові вивільнити ТН1-цитокіни, включно з інтерлейкіном-12 (IL-12), інтерфероном-γ (IFN-γ), фактором некрозу пухлини альфа (TNF-α), і IL-17, унаслідок чого адаптивна імунна система зсувається до неефективної імунної відповіді ТН17 і ТН1-клітин. Цей тип відповіді не може очистити біоплівкову інфекцію, даючи змогу *S. aureus* утворювати повністю зрілу біоплівку та стійку інфекцію. Інша гілка адаптивного імунітету, опосередкована за допомогою антитіла ТН2, легко діє під час очищення інфекції на ранній фазі формування біоплівки, перш ніж вона переходить до повністю зрілого фенотипу. Проте опосередковану через антитіла відповідь блокують як цитокіни хазяїна, пов'язані з початковою відповіддю на *S. aureus*, особливо IFN-γ, так і суперантигени, капсули та інші токсини, вироблені *S. aureus*. Крім того, *S. aureus* продукує низку високоімуногенних антигенів (наприклад, ліпазу), посилюючи свою здатність спричиняти захворювання та зменшуючи вироблення антитіл проти важливіших антигенів [24]. З часом опосередкована імунна система відновлюється, тому зростає ефективна відповідь проти інфекційної біоплівки. Повністю зріла біоплівка здатна протистояти знищенню. Навіть якщо інфекція знищена внаслідок хірургічного втручання, імунна відповідь хазяїна й різна експресія антигена дає змогу *S. aureus* повторно реінфікувати пацієнтів протягом усього життя.

У цій фазі повного дозрівання інфекція може залишатися безсимптомною протягом багатьох років і навіть десятиліть, однак типовіші будуть ознаки хронічного запалення [25]. Така відповідь хазяїна часто виникає внаслідок метастазування метаболічно активних і вірулентних планктонних субпопуляцій, розсіяних/відокремлених від локалізованих скупчень біоплівок. Антибіотикотерапія ефективна проти цих активних груп, даючи змогу тимчасово пригнічувати клінічні ознаки й симптоми основної хвороби. Однак якщо припинити лікування антибіотиком, обов'язково станеться загострення хвороби.

Біоплівки, утворені іншими мікробними видами

Поряд із *S. aureus* є низка інших мікробних видів, здатних утворювати інфекційні біоплівки у разі перипротезної інфекції суглоба [26]. До них належать інші факультативні анаеробні, грампозитивні й нерухливі бактеріальні види, зокрема коагулазонегативні стафілококи та стрептококи й ентерококові штами. Стадії утворення біоплівки схожі, і ці мікроби використовують кілька відповідних механізмів, уже описаних для *S. aureus*. На відміну від інших коагулазопозитивних мікроорганізмів, зокрема факультативних грамнегативних анаеробних бацил, *включно з Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*, вони меншою мірою спричиняють перипротезну інфекцію суглоба.

Грамнегативні бактеріальні біоплівки, особливо *P. aeruginosa*, тривалий час вивчали завдяки їхньому повсюдному знаходженні в довкіллі та їхній частій наявності під час хронічних ран і кістоподібного фіброзу легенів. Хоч вони мають ті самі етапи дозрівання, проходячи через раннє прикріплення, зріле прикріплення, накопичення, дозрівання та розсіювання/відокремлення, однак механізми, завдяки яким відбуваються ці етапи, інші, ніж у грампозитивних патогенів.

Завдяки рухливості за допомогою джгутиків *P. aeruginosa* може перебувати в тісному зв'язку з такими поверхнями, як медичні прилади. Після цього мікробні клітини переходять до необоротного прикріплення. Крім того, є IV тип фактора вірулентності, пов'язаного з напругою зсуву, що дає змогу субпопуляціям мігрувати на поверхню через дрібне змикання. Біоплівка накопичується, тому утворюється комплекс багатоклітинної структури, що демонструє неоднорідність поживних речовин, pH та оксигенації. Під час дозрівання розвиваються мембрани, нановолокна, структурні пДНК і відбувається електричне з'єднання вбудованих бактеріальних клітин. Мікроби можуть розсіюватися як одноклітинні планктонні популяції або відокремлюватися від біоплівки у великих конгломератах, що уможливлює метастазування інфекції, використовуючи захисне середовище матриксу біоплівки.

Клінічне значення: лікування й результат

Під час ранньої гострої стадії інфікування й запалення біоплівка перебуває в ранній фазі накопичення. На цьому етапі біоплівка, зростаючи, демонструє більшу чутливість до протимікробних препаратів, ніж повністю зрілий, нерухомий і метаболічно неактивний фенотип біоплівки. Ця підвищена сприйнятливість до протимікробних препаратів під час гострої фази ППІ сприяє ефективному лікуванню без хірургічного втручання [28]. Коли ефективно дібрану комбінацію протимікробних препаратів застосовували окремо, щоб лікувати перипротезну інфекцію суглоба із клінічними ознаками тривалістю менш ніж один місяць, понад 83 % пацієнтів були успішно вилікувані без хірургічного втручання. Однак якщо симптоми тривають понад шість місяців, успішне лікування антибіотиками

наявне у трохи більш ніж 30 % пацієнтів. Тому ефективна терапія перипротезної інфекції суглоба без хірургічного втручання можлива в разі раннього інфікування, якщо її швидко починають застосовувати, акцентуючи на додавання ріфампіну/ріфампіцину, коли *Staphylococcus* spp — це етіологічний агент. Після такого раннього терапевтичного «вікна» хірургічний дебридмент разом із комбінованою антибіотикотерапією потрібний, щоб досягти позитивного результату.

Клінічне значення: діагностика

Щоб дієво боротися з перипротезною інфекцією суглоба, потрібно швидко та ефективно ідентифікувати патогенні бактерії та встановити їхню чутливість до антибіотиків. Якщо дієві терапевтичні контрзаходи визначені, можна починати лікування. Щоб ідентифікувати патогени, зараз необхідна мікробна культура, щодо якої зазвичай виконують діагностичні аналізи, що потребують додаткових відтворень у культурі або очищення від специфічних бактеріальних/грибкових продуктів. На це найчастіше потрібно від кількох днів до кількох тижнів залежно від темпів зростання збудника. Такі обмеження для бактерій стрімко загострюються, якщо діагностовано або видозмінено етіологічний агент у перипротезної інфекції суглоба. Культура зі зразків тканин може бути ефективна на ранніх стадіях інфекції, коли біоплівка перебуває в фазі накопичення і є планктонні популяції. Проте занадто часто пацієнти отримують протимікробну терапію до того, як у них забирають частини тканини, а отже, стає неможливо ідентифікувати планктонні популяції, і у зразках залишаються лише невеликі мікробні агрегати, часто пропущені під час біопсії. Крім того, коли біоплівка дозріває, імунна система організму відгороджує інфекційне вогнище.

Наостанок зауважимо, що розуміння життєвого циклу та процесів дозрівання біоплівки, які використовують збудники, щоб регулювати ці процеси, має важливе значення для створення терапевтичних заходів, спрямованих на запобігання, руйнування й викорінення інфекції, спричиненої біоплівками.

Автори: *Philip C. Noble, Olga Pidgaiska, Carla Renata Arciola, Zack Coffman, Sara Stephens, Sabir Ismaily, Ryan Blackwell, Davide Campoccia, Lucio Montanaro*

ЗАПИТАННЯ 2: Які властивості поверхні сприяють утворенню біоплівки?

Відповідь: Прикріплення бактерій до імплантатів і біологічних поверхонь — це складний процес, що починається зі створення плівки. Шорсткість, гідрофобність/гідрофільність, пористість, топологія пор та інші поверхневі умови є ключовими чинниками мікробної адгезії. Через величезну різноманітність цих факторів більшість досліджень спрямовані на приєднання бактерій до поверхні імплантату й обмежені специфічними поверхневими умовами, а отже, складно визначити багато параметрів одночасно. Є різні висновки щодо цієї теми в базових дослідженнях і дослідженнях, проведених на тваринах, багато з яких докладніше описані далі. Бактерії можуть утворювати біоплівку майже на всіх протезних і біологічних поверхнях. На сьогодні ця група консенсусу не знає жодної поверхні, несприйнятливої до зростання біоплівки in vivo.

Рівень доказовості: високий (науковий огляд джерел).

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Бактеріальні біоплівки, як відомо, сприяють розвиненню хронічних інфекцій та інфекцій, пов'язаних з імплантацією. Формування біоплівки починається з утворення первинного шару, що сприяє приєднанню бактерії та секреції слизу такої речовини [1]. Саме ця секреція дає змогу формувати біоплівку і, зрештою, призводить до антибіотикорезистентності та стійкості до імунної системи хазяїна. Виявлено кілька властивостей поверхні, що можуть впливати на утворення біоплівки, зокрема хімічний склад поверхні, поверхнева вільна енергія й рівень її гідрофільності/гідрофобності, поверхневий заряд, мікро- та нанотопографія та пористість. Хімічний склад поверхні, мікрошорсткість і поверхнева вільна енергія, як видається, переважатимуть за значенням [2].

Є переконливі докази, що на первинне приєднання бактеріальних штамів до поверхні біоматеріалу впливає наявність адсорбованих білків [1, 3]. Wagner зі співавторами [1] виявили, що контакт плазми крові із поверхнею титану сприяє бактеріальній адгезії як *Pseudomonas aeruginosa*, так і *Staphylococcus aureus.* В аналогічних дослідженнях, що їх здійснили Frade зі співавторами, отримані дані щодо поверхневої адгезії *Candida albicansi* й дальшого утворення біоплівки на деяких поверхнях після того, як їх вкрили сироваткою, зокрема на полікарбонаті, полістиролі, неіржавній сталі, тефлоні, полівінілхлориді та гідроксиапатиті [3].

Аналогічно є також переконливі докази, які підтверджують, що бактеріальна адгезія та утворення біоплівки зростають із шорсткістю поверхні імплантата [4, 5]. Karygianni зі співавторами визначили, що *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus* і *Candida albicans* більшою мірою прикріплюються до грубішої, а не гладшої поверхні імплантату [5]. Крім того, Braem зі співавторами продемонстрували, що пористе покриття поверхні сприйнятливіше до утворення біоплівки, ніж гладка поверхня титану після контакту із *S. aureus* та *S. epidermidis* [4].

У кількох дослідженнях також вивчено вплив гідрофобності чи гідрофільності матеріалів імплантату на дальше утворення біоплівки [2, 3, 6]. Наприклад, дослідження, що його здійснили Koseki зі співавторами, використовуючи *S. epidermidis*, засвідчило менше утворення біоплівки на сплаві кобальту-хрому-молібдену (Co-Cr-Mo), пов'язане з його підвищеною гідрофобністю [2]. Проте два інші дослідження надали протилежні результати. Наприклад, *C. albicans* продемонструвала меншу метаболічну активність на полікарбонаті та неіржавній сталі (гідрофільні поверхні) проти тефлону (гідрофобні поверхні) [3]. Аналогічно деякі дослідники стверджують, що гідрофільність має лише поверховий вплив на формування біоплівки; про це свідчить той факт, що утворення біоплівки *S. epidermidis* істотно не змінювалося через відмінності поверхневої змочуваності [6]. Водночас висновки залишаються загалом не з'ясовані через вплив гідрофільності/гідрофобності поверхні імплантату на формування біоплівки.

Нарешті, є різні поверхневі властивості, помірно рекомендовані через їхні високоякісні докази, але недостатньо відтворені в зазначених дослідженнях. По-перше, це поверхневі наноструктури, які зменшують загальну адгезію бактерій і формування біоплівки проти гладких поверхонь [7]. По-друге, низька твердість наноструктур пригнічує накопичення біоплівки, імовірно, через їхню чутливість до зсувних сил [8]. По-третє, насичене кальцієм оксидне покриття на поверхні

титану зменшує бактеріальну колонізацію на відміну від модифікованого титану без кальцію. Це пов'язано з тим, що кальцій різко зменшує контактний кут [4].

Хоч науковці не одностайні щодо того, які властивості поверхні найбільше сприяють формуванню біоплівки, безумовно, вони мають здобутки у вивченні загального впливу різних властивостей, коли розглядають такі властивості окремо. З огляду на складність властивостей біоматеріалу, притаманну ортопедичній структурі імплантата, і недостатню узгодженість у науковій літературі, що констатує вплив цих властивостей, ми дійшли висновку, що формуванню біоплівки сприяє поєднання поверхневих параметрів, тому варто враховувати ці факти, розробляючи імплантати, стійкі до біоплівки. Крім того, мало досліджень, що вивчають вплив поверхневих властивостей на формування біоплівки в людей після операції, а отже, потрібні дальші клінічні дослідження.

Автори: *Edward Schwarz, Jamie Esteban, Hamidreza Yazdi, John-Jairo Aguilera-Correa*

ЗАПИТАННЯ 3: Чи можуть нейтрофіли й макрофаги проникати через біоплівку на ортопедичну поверхню імплантату in vivo? Чи можуть ці імунні клітини поглинати та вбивати бактерії?

Відповідь: Зріла бактеріальна біоплівка має обмежену проникність для нейтрофілів і макрофагів. Ті з них, що проникають через біоплівку, клінічно неефективні у знищенні біоплівкових бактерій. Нейтрофіли й макрофаги можуть поглинати та вбивати планктонні бактерії, однак вони не здатні ефективно охоплювати й убивати бактерії, що засіли в біоплівці.

Рівень доказовості: високий (науковий огляд джерел)

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Найважливішим патогенним механізмом, пов'язаним із парапротезними інфекціями, є здатність мікроорганізмів утворювати біоплівку [1], що призводить до захисту від навколишнього впливу, імунозахисту й протимікробних препаратів [2]. Першими клітинами, що надходять на місце інфекції, є нейтрофіли й макрофаги [3]. Проникність і здатність до фагоцитозу цих імунних клітин переважно оцінюють за двома типами інфекції: кістозний фіброз [4–8] та інфекція, пов'язана з медичними пристроями, переважно катетерами [9–17], чи перипротезна інфекція суглоба [18]. Нейтрофіли — це імунні клітини, що можуть виділяти арсенал токсичних форм кисню, руйнувати ферменти, дефенсивні й ліпідні запальні медіатори, щоб боротися з інфекцією [6]. Ці клітини показали здатність прилипати, але не проникати до зрілої біоплівки й фагоцитувати мікроорганізми, що синтезують біоплівку [4–8, 10, 11, 14, 19–23]. Екзополімерні речовини матриксу біоплівки залучені до утворення позаклітинних пасток для нейтрофілів у біоплівці *Streptococcus suis* [21], *Candida albicans* [10] та *C. glabrata* [11]. Дані свідчать, що нейтрофіли можуть знищити 2-6-денну біоплівку *S. aureus*, але зріла біоплівка може протистояти проникненню цих клітин [24].

Guenther зі співавторами досліджували різну поведінку поліморфнонуклеарних нейтрофілів (ПМН) у біоплівці, утвореній *S. aureus* або *S. epidermidis*. У випадку з біоплівкою, утвореною *S. aureus*, дослідники спостерігали переміщення ПМН та поглинання бактерій уздовж їхнього шляху. І навпаки, ПМН, що контактували з біоплівкою *S. Epidermidis*, були майже нерухомі й фагоцитували тільки бактерії під час тісного контакту. Чому біоплівки *S. aureus* чутливіші до дії ПМН, ніж біоплівки, вироблені *S. epidermidis,* недостатньо зрозуміло [19]. Те, як поводить себе біоплівка, сформована *S. epidermidis*, вивчали в дослідженнях in vitro та in vivo Kristian зі співавторами. Ці автори виявили, що біоплівки *S. epidermidis* спричиняли вищий рівень активації комплементу за умов утворення C3a, ніж планктонні та ізогенні негативні бактерії. З другого боку, помітне менше депонування IgG та C3b у вбудованих в біоплівку бактеріях, що може пояснити ухилення від знищення ПМН [25].

Alhede зі співавторами оцінювали роль імунної системи проти біоплівки, утвореної *Pseudomonas aeruginosa*. Вони продемонстрували, що як in vitro, так і in vivo біоплівки *P. aeruginosa* виробляють щит виділених рамоніліпідів, забезпечуючи їхній захист від бактерицидної активності ПМН [26].

Arciola зі співавторами широко вивчали біоплівку, утворену стафілококом на поверхні імплантата, встановивши, що ПМН оточують біоплівку та активізуються, але не можуть мігрувати в біоплівку, імовірно, через брак хемотаксичного сигналу. Отже, нездатність ПМН проникати в біоплівку призводить до прогресування інфекції. Активування ПМН та їхня спроба вбити бактерії спричиняють секрецію численних цитотоксичних та протеолітичних ферментів, які не можуть протидіяти бактерії, але ушкоджують і руйнують навколишні тканини хазяїна [27].

Макрофаги стають панівними клітинами й залишаються на місці інфекції у високій концентрації протягом кількох тижнів; вони пов'язані з розпізнаванням, фагоцитозом і секрецією ферментів, цитокінів, хемокінів та факторів росту, щоб знищити та перетравити фагоцитовані патогени [3]. Ці клітини можуть проникати до зрілої біоплівки так само, як і нейтрофіли, та фагоцитувати мікроорганізми, занурені в біоплівку, але не руйнувати їх [9, 12, 13, 18]. Ба більше, ці сидячі фагоцитовані бактерії можуть навіть зберігатися у тканинах, які оточують імплантат і наявні всередині макрофагальних клітин не тільки в експериментальних моделях, але й у тканинах пацієнтів із внутрішньовенними катетерами, колонізованими різними бактеріями [16, 17]. Інфекція, спричинена *S. aureus*, in vivo показала, що обмежене поглинання бактеріальних макрофагів зумовлене затуханням запалення *S. aureus* [13]; це сприяє їхньому перетворенню з макрофагів M1 із високою протимікробною активністю на тип M2, що за своєю природою має меншу протимікробну активність [13] та індукцію до загибелі клітин через продукування LukAB [28] та Hla [18]. На місці інфекції макрофаги виявляють знижену регуляцію експресії IL-1β, TNFα, CXCL2 і CCL2; знижене бактеріальне поглинання; мінімальну експресію iNOS і, як наслідок, низьку ефективність у разі знищення фагоцитованих бактерій та зниженого індукування виробництва лімфоцитів інтерферону-γ. Ці нейтралізовані клітини можуть мігрувати в біоплівку, але не можуть очистити місце від патогену, який спричиняє інфекцію, тому що їхня бактерицидна активність скомпрометована [27].

Автори: *Claus Moser, Kordo Saeed*

ЗАПИТАННЯ 4: Чи є різниця в часі утворення біоплівки між бактеріями? Якщо так, то який показник часу для загальних збудників?

Відповідь: Наразі немає клінічних досліджень, щоб відповісти на те, чи залежить періодичність розвитку біоплівки від бактеріальних видів. Дослідження in vitro показують високу мінливість у формуванні біоплівки на основі бактеріальних штамів та умов. Дослідження на тваринах продемонстрували стрімке (від кількох хвилин до кількох годин) формування біоплівки. Група зазначає, що часові межі формування біоплівки можуть не корелювати з настанням симптомів інфекції.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Біоплівки містять один чи кілька видів мікроорганізмів, вбудованих у саморобний матрикс позаклітинних полімерних речовин. Незалежно від виду бактерій біоплівка утворюється за чітко визначеними стадіями. Перший крок, або стадія — зчеплення — починається тоді, коли бактерії відчувають поверхню матеріалу та прикріплюються до неї. На другій стадії — накопичення — бактерії агрегують, щоб утворити зрілу біоплівку. Остання стадія — відкріплення [1]. Тривалість кожного з цих етапів у формуванні біоплівки коливається від наносекунд до годин та тижнів залежно від різних факторів, зокрема кількості бактерій, механізму колонізації (пряма періопераційна інокуляція, пізніше пряма колонізація внаслідок розриву бар'єра, бактеріємічне поширення), поверхневих властивостей стороннього матеріалу, штаму бактерій та вірулентності, виду бактерій, імунітету хазяїна, попереднього вживання антибіотиків та факторів довкілля тощо [2–10].

Наприклад, *P. aeruginosa* містить кілька генів, які вмикаються протягом 15 хвилин після приєднання до поверхні, що може стати вихідною точкою утворення біоплівки [3]. Kanno зі співавторами створили глибокі рани на спинках щурів, інокулювали їх *P. aeruginosas*, що генерує зелений флюоресценційний білок, і встановили, що біоплівки можуть розвиватися протягом 8 годин [4]. Коли *Staphylococcus aureus* ввели в рани тварин, дослідники виявили розвиток кластерів клітин (типових для біоплівки) через 6–24 години після прищеплення [11, 12]. Oliveria зі співавторами оцінювали еволюцію біоплівки в часі й не помітили істотної різниці між *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis*. У їхньому дослідженні біоплівкотвірна здатність зростає з періодом інкубації обох видів [5]. Hoffman зі співавторами дослідили моделі адгезії однієї бактерії *Caulobacter crescentus* на поверхні скла в мікрофлюїдному пристрої. У їхньому дослідженні незворотні випадки адгезії частіше були в диких типів (3,3 події/хв), ніж у мутантних клітин (0,2 події/хв) [13].

Hironobu Koseki зі співавторами [6] оцінювали різницю в ранньому утворенні біоплівки ПМА — позитивного *Staphylococcus epidermidis* — у п'яти видів біоматеріалів і не виявили істотної різниці у швидкості покриття біоплівки під час інкубування протягом 2–4 годин, проте через 6 годин після інкубування кобальт-хром-молібденовий сплав (Co-Cr-Mo) мав набагато тоншу біоплівку, ніж

інші матеріали, зокрема титановий сплав (Ti-6Al-4V), чистий титан та неіржавна сталь. У цьому дослідженні автори вказують, що такий рівень гладкості матеріалів спричиняє істотну різницю між ними (2–4 години), а середня шорсткість (Ra) становила менш ніж 10 нм [6]. Це підтверджують і попередні повідомлення про те, що на бактеріальну адгезію впливає межа шорсткості поверхні, якщо її значення перевищують 200 нм [14, 15].

Деякі дані свідчать про те, що біологічно активні речовини, наприклад гідроксиапатит, можуть бути більш схильні до бактеріальної адгезії, ніж біоінертні метали, як-от титанові сплави та неіржавна сталь [7]. Дальші дослідження продемонстрували, що поліметилметакрилат (ПММА) здатен витримувати біоплівки, що можуть спричиняти гострі, хронічні та відтерміновані інфекції [8, 9].

Прикріплення біоплівки до біологічних чи синтетичних матеріалів і чужорідних клітин та стійкість до протимікробних препаратів недостатньо зрозумілі. Біоплівка може формуватися різними шляхами й за різні часові відтинки, тому їхнє виявлення може різнитися залежно від часу спостереження. Досліджувані моделі для визначення того, як фактори зовнішнього середовища, зокрема геометрія поверхні, фізичні та хімічні характеристики, а також локальний кровотік та імунна система, впливають на розвиток біоплівки на ендопротезах, потрібні, щоб і далі розуміти бактеріальні біоплівки та формувати терапевтичні стратегії.

Автори: *Dustin Williams, Kenneth Urish*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи створюють бактерії біоплівку на поверхні цементного спейсера так само, як на металевому імпланті?

Відповідь: Так. Переважна більшість досліджень проведена in vitro, однак є клінічні дані про те, що більшість бактерій можуть утворювати біоплівку на поверхні цементного спейсера.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Більшість даних, що оцінюють зростання біоплівки на полімерних матеріалах і гладких поверхнях, були зібрані з дослідів in vitro [1]. Загалом мікробне прилипання до матеріалів відбувається в такій послідовності: латекс > силікон > ПВХ > тефлон > поліуретан > неіржавна сталь > титан [1, 2]. Ця ієрархія матеріалів бактеріальної адгезії свідчить про те, що біоплівки можуть розвиватися легше на полімерних поверхнях, ніж на металевих матеріалах. Шорсткість може відігравати певну роль у цьому [3], однак і час — це важливий чинник, який варто враховувати. Verran зі співавторами показали, що *Candida albicans* більшою мірою фіксувалася до шорстких поверхонь, а не до гладких [4]. У своєму експерименті полімерні зразки інкубували протягом однієї години, а потім оцінювали процес адгезії. Схожу роботу здійснили Taylor зі співавторами на кобальт-хромових матеріалах, отримавши тотожний висновок [5]. Хоч одна година

інкубаційного періоду може бути корисна для визначення початкових профілів адгезії, однак важко порівняти критерії тестування із клінічною ситуацією, коли імплантовані матеріали функціонують дні, тижні, місяці або роки. Wolcott зі співавторами довели, що час може відігравати важливу роль у дозріванні біоплівки та формуванні антибіотичної толерантності [6]. Можливо, одним із найвідоміших прикладів є *Streptococcus mutans*, що переробляє поверхню емалі, уможливлюючи фіксування сотень інших бактеріальних видів [7]. Якщо достатньо часу, біоплівки «процвітають» на поверхні в багатьох середовищах і на поверхнях, які у протилежному випадку можуть вважати менш придатними для цього [3, 8, 9]. Матеріали дослідів, які наразі перебувають у процесі публікування, засвідчили, що навіть серед тих самих видів різноманітні штами можуть різнитися за швидкістю утворення біоплівки на титанових поверхнях, але з часом ступінь утворення біоплівки стає тотожний.

Принципи та проблеми формування біоплівки стосуються кісткового цементу й металевих поверхонь, використовуваних в ортопедичних втручаннях. Доведено, що біоплівки розвиваються на обох матеріалах і негативно впливають на клінічні результати [10–13]. У класичній роботі, що її опублікував Gristina зі співавторами, подано одну з перших ознак росту біоплівки на імплантованому металевому імплантаті, який, як виявилося, сприяє імплантат-асоційованої інфекції [14]. Зовсім нещодавно Stoodley зі співавторами безпосередньо спостерігали формування біоплівки на кістковому цементі, насиченому антибіотиками після ендопротезування ліктьового суглоба [12]. McConoughey зі співавторами також ідентифікували бактеріальні біоплівки на імплантованих компонентах [15]. Shaw зі співавторами за допомогою метиленового блакитного забарвлення спостерігали біоплівку, що виникла на тібіальному плато та інших компонентах штучного суглоба під час ревізійного втручання [16]. У багатьох випадках біоплівку спостерігають безпосередньо на клінічних зразках. Через неоднорідність та інколи важке збирання клінічних зразків отримані дані в дослідах in vitro та in vivo, що підтверджують зростання біоплівки на металевих та цементних матеріалах.

Minelli зі співавторами показали здатність кількох стафілококових бактеріальних штамів утворювати зразки біоплівки на кістковому цементі в усіх випадках [17]. Neut зі співавторами спостерігали, що *Pseudomonas aeruginosa* легко утворює біоплівку на кістковому цементі, а у фенотипі біоплівки мікроб може бути толерантніший до антибіотиків у цементі, ніж планктонні бактерії [18]. Ensing зі співавторами оцінили зростання біоплівки на цементному матеріалі та потенціал ультразвуку для його видалення [19]. Зовсім недавно в дослідженні Ma зі співавторами засвідчили високий рівень бактеріальної ДНК, попри тривалий вплив антибіотиків [20], на цементних спейсерах, видалених під час ревізійних втручань на колінному суглобі. Формування біоплівки на металевих поверхнях також добре документоване [21–24]. Nishitani зі співавторами також спостерігали зростання біоплівки на металевих імплантатах у мишей [25]. Williams зі співавторами показали, що полімікробні біоплівки метицилінорезистентних *Staphylococcus aureus* та *Bacillus subtilis* ростуть однаково як на гладкій, так і шорсткій титановій поверхні [26].

Отже, біоплівка аналогічно утворюється на кістковому цементі й металевій поверхні; це відомо із клінічних зразків, а також дослідів на тваринах in vitro

та in vivo. Є ознаки того, що бактеріальні клітини можуть утримуватися й утворювати біоплівки швидше на шорстких/пористих матеріалах, але з часом бактерії здатні вкрити матеріал із гладшою поверхнею, наприклад метал, і дають змогу аналогічно утворювати біоплівку.

Автори: *Parham Sendi, Giorgio Burastero, Georgios Komnos*

ЗАПИТАННЯ 6: Чи створює мікобактерія туберкульозу біоплівку на імплантатах?

Відповідь/рекомендація: Кілька даних щодо експериментальних досліджень in vitro та in vivo й обмежена кількість повідомлень про випадки такого захворювання свідчать, що *M. tuberculosis* має повільну, хоч і велику здатність утворювати біоплівку на металевих поверхнях. Група вважає, що інфекцію, спричинену *M. tuberculosis*, мають лікувати, використовуючи ті самі принципи, що й до інших імплантат-асоційованих інфекцій.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Методи

Здійснено пошук опублікованої англомовної літератури з цієї проблеми за період із 1966 до 20 травня 2018 року. Переважна більшість статей класифікована як основні наукові статті, зосереджені на особливостях формування туберкульозної біоплівки in vitro.

Огляд літератури та обговорення

Важливо диференціювати *M. tuberculosis* і нетуберкульозну мікобактерію. У цьому огляді увагу зосереджено виключно на *M. tuberculosis*.

Mycobacterium tuberculosis утворює біоплівки

У лабораторії *M. tuberculosis* демонструє своєрідне агреговане зростання, або, інакше кажучи, може утворювати організовану намистоподібну структуру [1]. Відмінною рисою біоплівки є власне вироблення позаклітинної полімерної речовини, що утримує спільноту мікобактерій і надає фенотипічну неоднорідність генотипово ідентичним клітинам [2]. Кілька досліджень висвітлили позаклітинні компоненти в агрегації *M. tuberculosis*, включно з міколовою кислотою [3], комплексними цукрами [4], целюлозою, білками, ліпідами та ДНК [5, 6]. Крім того, *M. Tuberculosis* усередині організованої намистоподібної структури демонструє толерантність до протитуберкульозних агентів [3]. Тож подано критерії до того, що трактують як біоплівка.

Клінічна роль біоплівки *M. tuberculosis* у людей до кінця не вивчена. Basaraba і Ojha [7] надають переконливі аргументи, що позаклітинна мікобактерія туберкульозу, імовірно, росте як біоплівка в некротичних уражених тканинах. Отже, мікобактеріальні біоплівки можуть брати участь у процесі казеозного некрозу та утворення порожнин у легеневій тканині [5–7].

Таблиця 1. Клінічні дані — перипротезна інфекція суглоба, спричинена *Mycobacterium tuberculosis*, яку лікували протитуберкульозними препаратами, не виконуючи оперативного втручання.

Автор, рік	Суглоб	Вік/стать	Фактори ризику	Діагноз	Час, що минув від ТЕ до інфекції	Час, що минув від інфекції до лікування	Супутні інфекції	Інструментальне обстеження	Гістологічне обстеження	Мікробіологічний діагноз	Інші ураження	Лікування (міс)	Операція	Час, що минув від початку терапії до операції	Спостереження
Wray, 1987	Колінний	63/M	Немає	Остеоартроз	Після операції	NR	NR	Rx	Хронічне гранулематозне запалення	Немає даних	Легені	ІН, РІФ (12)	Ні	Немає даних	18 міс.
Ця робота, 2	Колінний	62/M	Немає	Остеоартроз	Після операції	3 роки	NR	Rx, сцинтиграфія	Хронічне гранулематозне запалення	Культура пунктату	Немає	ІН,РІФ (18), ПЗА (2)	Ні	Немає даних	1 міс.
Tekin Koruk, 2013	Колінний	55/M	Немає	Остеоартроз	15 днів	1 місяць	NR	Rx	Хронічне гранулематозне запалення	Мікроскопія й культура пунктату	Немає	ІН,РІФ (12), ПЗА (2),ЕМБ (2)	Ні	Немає даних	Немає даних
Kadakia, 2007	Колінний	85/F	Немає	Перелом	1 місяць	3 місяці	Коагулазонегативний стафілокок	Rx	Немає даних	Культура пунктату	Легені	ІН,РІФ, ПЗА,ЕМБ (6)	Ні	Немає даних	Немає даних
Cansu, 2011	Кульшовий	46/F	Немає	Звих	4 місяці	Немає даних	Немає даних	Rx, КТ	Немає даних	Культура пунктату	Немає	ІН,РІФ, ЕМБ, (16),ПЗА (3)	Ні	Немає даних	72 міс.
Marshal, 2007	Колінний	48/M	СНІД	Остеоартрит	6 місяців	3 місяці	NR	Rx, МРТ	Немає даних	Мікроскопія, ПЛР, культура пунктату	Легені, CNS	ІН, ПЗА, ЕМБ (1), амоксицилін (1/2), РІФ (1/2)	Ні	Немає даних	Помер під час терапії
Ця робота, 1	Колінний	34/F	Немає	Ревматоїдний артрит	8 місяців	4 роки	S.albus	Rx, МРТ, PET, LLC	Хронічне запалення	Культура пунктату	Немає	ІН,РІФ(18), ПЗА, ЕМБ (2)	Ні	Немає даних	24 міс.
Jhonson, 1979	Кульшовий	51/F	ТВ кульшового суглоба 41 рік тому	Остеоартрит унаслідок ТВ	13 місяців	Немає даних	Стафілокок	Rx	Немає даних	Культура пунктату	Немає	ІН,РІФ,ЕМБ	Ні	Немає даних	На терапії під час публікування
Shanbhag, 2007	Кульшовий	59/F	Немає	Остеоартрит	14 місяців	2 місяці	Немає даних	Rx, МРТ	Хронічне гранулематозне запалення	Культура пунктату	Немає	РІФ, ПЗА, ЕМБ (12)	Ні	Немає даних	18 міс.
De Nardo, 2012	Кульшовий	67/F	Немає	Немає даних	16 місяців	3 місяці	Немає даних	КТ, LLC	Хронічне активне запалення	ПЛР пунктату	m.psoas, надниркики	ІН,РІФ(18), ПЗА, ЕМБ (3)	Ні	Немає даних	На терапії під час публікування
Lee, 2012	Кульшовий	62/M	Немає	Перелом	8 років	Немає даних	Немає даних	Rx, УЗД, КТ	Хронічне активне запалення	Інтраопераційна мікроскопія й культура	Немає	ІН,РІФ, ПЗА, ЕМБ (6)	Ні	Немає даних	24 міс.
Neog i, 2009	Колінний	73/F	Немає	Остеоартрит	4 роки	2 місяці	Немає даних	Rx	Хронічне гранулематозне запалення	ПЛР пунктату	Немає	ІН,РІФ(18), ПЗА (7), ЕМБ (4)	Ні	Немає даних	36 міс.
Egues Dubu, 2014	Колінний	77/F	Терапія анти-TNF	Ревматоїдний артрит	Немає даних	1 рік	NR	УЗД, сцинтиграфія	NR	ПЛР пунктату	Легені, тонка кишка	ІН,РІФ, ПЗА	Ні	Немає даних	На терапії під час публікування

Переважна більшість досліджень, що вивчають біоплівки *M. tuberculosis*, використовують пластини із полістиролу [8]. На зі співавторами [9] порівнювали прикріплення та формування біоплівки *Staphylococcus epidermidis* та *M. tuberculosis* на чотирьох типах металевих зразках. На відміну від *S. epidermidis, M. tuberculosis* рідко кріпиться до металевих поверхонь і демонструє окреме формування біоплівки. Про схожі результати повідомили Chen зі співавторами [10], які порівнювали *S. aureus* і *M. tuberculosis* in vitro та in vivo. Adetunji зі співавторами [11] проаналізували утворення біоплівки *M. tuberculosis* на цементних, керамічних зразках і зразках з неіржавної сталі. Експериментальні параметри цього дослідження складно перенести в моделі in vivo (наприклад, у середовищі, що містить 5 % екстракту печінки, утворювалося більше біоплівки). Проте на цементі утворювалося більше біоплівки, ніж на зразках із кераміки та неіржавної сталі [11]. Водночас деякі приступні дані досліджень in vitro та in vivo свідчать, що *M. tuberculosis* утворює біоплівку на металевих зразках гірше, ніж *Staphylococcus spp.*

Серед 66 випадків, про які повідомляють Velosi зі співавторами [12], 13 (19,6 %) лікували лише протитуберкульозними препаратами. Отже, у цих випадках не виконували жодного хірургічного втручання, щоб зменшити кількість мікобактерій або механічно видалити біоплівку, що прикріплюється до імплантата. Один пацієнт помер через виражений туберкульозний менінгіт, міліарний туберкульоз легень, остеомієліт стегнової кістки та великий абсцес уздовж стегна [13]. В інших випадках не повідомляли про незадовільні результати. Проте лише у 6 (50 %) із 12 випадків були приступні результати спостереження ≥ 18 місяців після завершення терапії. Тривалість лікування становила від 6 до 18 місяців. Ці дані вказують на те, що ерадикація туберкульозної біоплівки можлива лише в разі хіміотерапії. Нескладно оцінити, чи пов'язано це з утворенням слабкої біоплівки на металевих імплантатах, чи з ефективною антибіотикоактивністю протитуберкульозних агентів.

Автори: *Igor Shubnyakov, Guillermo A. Bonilla León, Timothy L. Tan, Vanya Gant*

ЗАПИТАННЯ 7: Яка роль мікробної синергії в полімікробних інфекціях?

Відповідь: У разі полімікробних інфекцій може сформуватися складне середовище, у якому є мікробіологічні взаємодії між мікроорганізмами. Маємо наукові докази, що є комбінації бактеріальних видів, завдяки яким вони можуть захищати один одного від дії антибіотиків, обмінюючись вірулентністю та генами резистентності до антибіотиків, і це може бути очевидним у несприятливих умовах для полімікробних інфекцій, пов'язаних з імплантатами. Також імовірно, що полімікробні інфекції можуть траплятися частіше в пацієнтів із поганим імунітетом та недостатнім потенціалом для загоєння тканин.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Повідомляли про різні випадки захворювання на полімікробні інфекції, які становлять від 6 до 37 % [1–5]. Література послідовно демонструє, що пацієнти з

полімікробною інфекцією мають гірші результати лікування. Tan зі співавторами повідомили, що пацієнти з полімікробною перипротезною інфекцією суглоба мали більше незадовільних результатів (50,5 % проти 31,5 %) і вищу частоту ампутації (відношення шансів [ВШ] — 3,80), артродезу (ВШ — 11.06) та смертності (ВШ — 7,88), ніж пацієнти з мономікробними інфекційними ускладненнями [2]. Аналогічно Wimmer зі співавторами показали, що рівень без інфекції через два роки становив 67,6 % для полімікробних інфекцій та 87,5 % для мономікробних інфекцій у серії із 77 полімікробних перипротезних інфекцій суглоба [6]. Крім того, Marculescu зі співавторами продемонстрували, що дворічна ймовірність успіху полімікробних інфекцій становила 63,8 % проти 72,8 % для мономікробних [7].

Є кілька пояснень, чому зростає частота невдач у пацієнтів із полімікробною перипротезною інфекцією суглоба. Полімікробна інфекція охоплює зв'язок із норицевим трактом або дефектом м'яких тканин, часту наявність складних для лікування організмів, як-от *Enterococcus spp* і грамнегативні штами [2, 7, 8], наявність супутніх захворювань [2, 7], а також мікробну синергію. Мікробну синергію визначають як взаємодію двох або більше мікробів на місці інфекції, які створюють сприятливіші умови один для одного, посилюючи захворювання, як порівняти з інфекціями, що містять один організм [9, 10]. Згідно з цим визначенням, можна зрозуміти, що полімікробна інфекція має менш сприятливий результат лікування, ніж мономікробні інфекції, через підвищену персистенцію патогенів на місці інфікування, підвищену тяжкість захворювання та стійкість до протимікробної дії [10, 11]. Хоч мікробний синергізм посилює захворювання, однак реальні експериментальні дані, що підтверджують це явище, усе ще обмежені [12–14], що можна пояснити складною й динамічною мережею взаємодій, які відбуваються у природних системах [15].

Встановлені типи полімікробних інфекцій зумовлені: 1) змінами відносного складу окремих видів мікробіоти [16]; 2) колонізацією патогенного мікроба інфекційної ділянки, яка вже містить симбіотичні мікроби; 3) колонізацією патогенного мікроба на тілі, де вони зазвичай не існували [17].

Запропоновано кілька механізмів мікробної синергії, щоб пояснити взаємодію мікроорганізмів під час полімікробних інфекцій: 1) перехресне споживання метаболітів: споживання метаболічних кінцевих продуктів одним із мікроорганізмів та оптимізація локального середовища з метаболічним кінцевим продуктом [9, 18, 19]; 2) виділені сигнальні системи: здатність багатьох мікроорганізмів спілкуватися й координувати через низькомолекулярні сигнали діяльність групи, яку називають «чутливим кворумом» [20]; 3) стимуляція стійкості до імунної системи: вироблення хімічних речовин, що спричиняють резистентність до імунної системи так само, як зовнішні мембранні білки, які пригнічують дію імунної системи [9, 18]; 4) пригнічення імунної системи коменсальними бактеріями: сприяння росту середовища для коменсальних патогенів [9, 21, 22]; 5) прямий контакт: утворення біоплівки за допомогою мембранних структур між мікробами [23, 24]; 6) підвищена вірулентність організмів: вироблення речовин, що посилюють вірулентність інших бактерій [9].

Автори: *Karan Goswami, Paul Stoodley, Garth D. Ehrlich, James P. Moley, Alex C. DiBartola, Joshua S. Everhart*

ЗАПИТАННЯ 8: Чи розташування біоплівки на певному компоненті або сегменті є важливим аспектом під час лікування імплантат-асоційованих інфекцій?

Відповідь: Наразі картувати біоплівку (знайти точне розташування біоплівки на ендопротезі) можна лише в лабораторії, а не у клінічній практиці. Тому картування не має клінічного значення щодо лікування інфекцій, пов'язаних із імплантатами.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Тотальне ендопротезування суглобів стало важливим методом лікування остеоартриту кульшового та колінного суглобів і може істотно поліпшити якість життя пацієнта у разі успішного застосування. Проте перипротезна інфекція суглоба — це складна артропластична процедура, що нерідко призводить до потреби застосовувати дорогі внутрішньовенні антибіотики, тривалішого перебування в лікарні й численних негативних наслідків зазначеної хвороби [1]. Це ускладнення виникає у 0,5–2 % під час первинного ендопротезування, коли трапляються такі бактерії, що ростуть у складі клітинного й позаклітинного матричного комплексу матеріалів, відомих як біоплівки [2, 3]. Точне розташування або схильність росту біоплівки до специфічних протезних компонентів або матеріалів залишається важливим, хоч і невивченим питанням. У літературі немає доказів того, що біоплівка може формуватися на конкретному типі матеріалу або місці.

Попередні дослідження, що вивчають роль біоплівки у вірулентності перипротезної інфекції суглоба, зосереджені передусім на методах виявлення, способах візуалізації та класифікації бактерій. Знаходження біоплівки на окремих компонентах ендопротеза не є основним предметом дослідження, однак деякі роботи вивчають форми утворення бактерій. Stoodley зі співавторами [4] показали, що кольорові флуоресцентні білки можна безпосередньо спостерігати на біоплівках *Pseudomonas aeruginosa* на гвинтах з неіржавної сталі 316L. Неоднорідний розвиток був помітний на гвинтах і між різьбою.

Доведено, що лазерна сканувальна мікроскопія допомагає візуалізувати біоплівку на матеріалах імплантатів і навколишніх тканинах [5], однак немає цілеспрямованого аналізу щодо точного знаходження місця біоплівки або переважного формування біоплівки на конкретних компонентах або анатомічних ділянках. Kobayashi зі співавторами [6] і Nguyen зі співавторами [7] засвідчили корисність ультразвукової соніфікації під час виявлення біоплівки в разі перипротезної інфекції суглоба, показуючи, що короткий вплив ультразвуку (від однієї до п'яти хвилин) на інфіковані компоненти ефективно виявляє збудника. Попередня робота Gómez-Barrena [8] не виявила помітної різниці між компонентами стегна й коліна, що містять бактеріальну біоплівку. Хоч ця робота була зосереджена

переважно на патогенезі різних мікроорганізмів і тільки класифікованих компонентів, як-от «стегно» або «коліно», висновок про те, що тип компонента не впливає на прикріплення мікроорганізму, свідчить про основні ознаки того, що точне знаходження біоплівки не має значення в лікуванні перипротезної інфекції суглоба. Наявні дослідження щодо знаходження біоплівки не повні й не можуть визначити важливість її на практиці. Потрібно здійснити додаткову роботу, щоб відтворити попередні експерименти й безпосередньо вивчити місце формування біоплівки на ортопедичних компонентах.

Ще одним розглядуваним аспектом точного знаходження біоплівки є склад матеріалу ортопедичних компонентів і ймовірна здатність таких матеріалів утворювати біоплівку. Sheehan зі співавторами порівнювали компоненти з неіржавної сталі та титану, використовуючи ізольовані штами *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus epidermidis* у моделі інтрамедулярної імплантації у стегнову кістку кроликів [9]. Це дослідження засвідчило вищий рівень прикріпленості біоплівки до компонентів із неіржавної сталі впродовж перших 48 годин. Обидва штами показали переважне зростання, причому рівні прикріпленості вищі майже на 150 % до неіржавної сталі, ніж до титану. Tuke зі співавторами розширили аналіз нестабільності імплантатів, щоб репрезентувати важливу роль метал-металевої пари тертя [10]. Зазначено, що матеріал неоднорідно зношений на нестабільних компонентах, а це свідчить про розхитування ортопедичних імплантатів і можливу колонізацію. Такі дослідження демонструють, що можна змінити матеріал у формуванні біоплівки. Імовірно, специфічні компоненти через їхній склад або анатомічне розташування можуть бути сприйнятливіші до бактеріальної колонізації штамів, пов'язаних із перипротезною інфекцією суглоба. Однак бракує доказів щодо матеріалів, часто використовуваних в імплантових пристроях, причому лише попередні й теоретичні дані дають змогу враховувати варіанти, що можуть поліпшити хірургічне втручання.

З огляду на обмежену кількість досліджень, що оцінюють розташування біоплівки на специфічних компонентах, виділених у пацієнтів із перипротезною інфекцією суглоба як клінічно, так і в лабораторії, ми доходимо висновку, що немає чітких доказів, що формування біоплівки сприяє специфічному розташуванню або типу матеріалу в разі тотального ендопротезування. Зрештою, інтуїтивно зрозуміло, що знання локалізації біоплівки допоможе в хірургічній терапії, а нещодавня робота стверджує, що розчин для біоплівки, використовуваний під час операції, буде корисним [11], хоч брак доказів у літературі перешкоджає висновку, що точне знаходження біоплівки на певному компоненті має клінічну значущість.

Розділ 2: Руйнування

Автори: *Alex McLaren, Garth D. Ehrlich*

ЗАПИТАННЯ 1: Чи є докази того, що втручання в бактеріальні зв'язки внаслідок блокування скупчень молекул — кворуму (кворум — скупчення молекул, використовуваних для взаємодії між бактеріальними клітинами) можуть мінімізувати утворення біоплівки in vivo?

Відповідь: Досліди на тваринах in vivo продемонстрували, що втручання в молекули/сигнали між бактеріями за деяких інфекцій призводить до меншого утворення біоплівки. Є суперечливі результати щодо стафілококів, однак клінічних досліджень, що демонструють це явище, немає.

Рівень доказовості: обмежений.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Хоч проведено багато дослідів in vitro й науковці повідомляють про вивчення кворуму та антикворуму — дії на молекули, ще відомої як пригнічення кворуму, однак кількість дослідів in vivo обмежена й жодна зі стратегій антикворуму не застосована у клінічній практиці. У базах даних «NCBI», «Embase» та «Scopus» знайдено сім досліджень in vivo, про які повідомлено впродовж останніх п'яти років [1–7] (табл. 1)

Таблиця 1. Сім досліджень in vivo за останні п'ять років.

Дослідження	Модель на тваринах	Агент	Механізм	Клінічна дія
1 [1]	Інфекція з перитонеального катетера на рибі медака	3-фенілактична кислота	Антагоністично зв'язується з рецепторами кворуму RhIR і RqsR, блокуючи початкове прикріплення Pseudomonas aeruginosa (PA01) і тим самим затримуючи формування біоплівки [1]	Зменшене формування біоплівки

2 [7]	Пієлонефріт на щурах Wistar	фітол	Знижує регуляцію генів offimA, fimC, flhC, flhD, bsmB, pigP shlA у *S. Marcescens*, призводячи до зниженого утворення біоплівки й фактора вірулентності	Зниження кількості бактерій і ферментів вірулентності (ліпази та протеази), зменшення запальних маркерів (MDA, NO, MPO) і гістологічне виявлення негострого запалення
3 [2]	Мишачий гінгівіт	Інгібітори кворуму (фуранові сполуки, d-рибоза)	Втручається в AutoInducer-2	Зменшення кількості колоній і втрата альвеолярної кістки
4 [4]	Виживання круглого черв'яка (Caenorhabditis elegans)	Субінгібувальні концентрації цефтазидиму	Інгібування QS ознак вірулентності та формування біоплівки; зв'язується з ласами та pqs QS рецепторів у *P. Aeruginosa*	Підвищена виживаність
5 [5]		Ацилаза	Погіршує зчитування пептидів кворуму	Затримане формування біоплівки для *S. aureus* і *P. aeruginosa* до 7 днів
6 [6]	Смертність личинки устриці	Phaeobacter gallaeciensis S4Sm	Знижує вірулентність генів збудника	Зниження смертності від інфекції *V. Tubiashii*
7 [3]	Виживання круглого черв'яка (Caenorhabditis elegans)	Піроло(1,2-а) піразин-1,4-діон, гексагідро-3-(2-метилпропіл) з Alcaligenes faecalis	Модулює експресію кворуму (QS) регуляторів luxT і lafK	Збільшене виживання у разі інфікування *V. alginolyticus*

Крім того, з'явилися повідомлення про дослідження інгібіторів молекул кворуму й вивчення пригнічення кворуму, презентовані на наукових зустрічах за допомогою кількох моделей in vivo.

Експериментальна стратегія змінюється. У дослідах намагаються отримати дані про молекулярний механізм, що призводить до втручання у кворум і зменшує утворення біоплівки незалежно від того, блокує він вироблення сигнального пептиду або рецептори чи активно ініціює антагоністичні сигнали агента. Дані досліджень in vivo підтверджують, що агент зменшує утворення біоплівки.

Автори: *Yixin Zhou, Matthew Kheir, Valentia Antoci, Luigi Zagra*

ЗАПИТАННЯ 2: Чи можна змінити поверхню біоматеріалу, щоб усунути бактеріальну стійкість біоплівки? Які потенційні рішення в модифікації поверхонь імплантатів покликані боротися з біоплівками?

Відповідь: Мета модифікування поверхні — зменшити періопераційну бактеріальну фіксацію й запобігти утворенню біоплівки. Це засвідчено в дослідах in vitro та моделях на тваринах in vivo. Були численні стратегії, спрямовані змінити поверхні. Такі модифіковані поверхні можуть перешкоджати очікуваному остеоінтегруванню, механічній стабільності та тривалій виживаності імплантатів. Тривалість довгострокових протиінфекційних ефектів невідома. На сьогодні жоден позитивний ефект in vitro не був переведений у клінічну практику.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Перипротезна інфекція суглоба (ПІС) становить 1–20 % незадовільних результатів у разі тотального ендопротезування суглобів, спричиняючи велику захворюваність і смертність [1–3]. Поверхня імплантата, використовувана для ендопротезування, є важливим фактором для бактеріальної колонізації, що призводить до ППІ [4, 5]. Деякі поверхні більш схильні до бактеріального прикріплення й формуванню біоплівки. Біоплівка — це сукупність мікробних клітин, які безповоротно пов'язані з поверхнею й занурені в капсулу з комплексу полісахаридного «слизу» — позаклітинного матриксу, що може містити ферменти, кристали та глікопротеїни, разом утворюючи живу тканину [6, 7]. Найпоширеніші мікроорганізми, наявні в біоплівках, — це штами стафілокока [8, 9]. Бактерії в біоплівках набувають сидячих форм на металі, фрагментах кісток і цементі або планктонних форм, що можуть розсіюватися як згустки в межах суглобової рідини [10, 11]. Через таку складність форми, матеріалу та функції залишається запитання, чи можуть модифіковані поверхні імплантатів мати протиінфекційну роль і які головні проблеми з модифікуванням медичних приладів.

Чи можна змінити поверхню біоматеріалу, щоб усунути бактеріальне прикріплення та біоплівку?

У 1987 році Anthony Gristina [12] вперше запропонував концепцію гонитви за поверхнею, де частка біоматеріалу імплантату залежить від балансу між інтеграцією тканини й мікробною адгезією з утворенням біоплівки. Така концепція підтримує гіпотезу про те, що модифікації матеріалу, які покращують остеоінтегрування під час пригнічення адгезії бактерій, забезпечать теоретичну перевагу та знизять ризик інфікування [13]. Унаслідок цього є багато протиінфекційних поверхонь, запропонованих до використання в ортопедії.

Gallo зі співавторами [14] підсумовують приступні варіанти, як-от бактерицидні протиадгезивні поверхні, багатофункційні/«розумні» покриття й альтернативні матеріали.

Romanò зі співавторами [15] запропонували нову класифікацію, що описує антибактеріальне покриття із трьох відмінних груп [1]:

Пасивна поверхня/модифікація поверхні

Поверхня, що запобігає зчепленню, не вивільнюючи антибактеріальних речовин.

2. Активне оброблення поверхні/модифікація

Поверхні, які вивільняють антибактеріальні речовини.

3. Періоперативні антибактеріальні носії або покриття

Антибактеріальні та біодеградувальні чи небіодеградувальні носії або покриття, застосовувані під час хірургічного втручання.

Активні поверхні та періопераційні покриття забезпечують лише тимчасове рішення, тоді як вони вичерпують свої протимікробні засоби вчасно. Пасивні поверхні можуть не забезпечувати потрібних бактерицидних властивостей, необхідних для усунення інфекції, тоді як їхня дія обмежена безпосередньо ділянкою біля імплантата. Ідеальна поверхня імплантату повинна мати: 1) стійкий протиінфекційний потенціал; 2) тривалий ефект; 3) біосумісність із механічною конструкцією та стабільність; 4) мінімальну шкоду й реакцію з боку хазяїна [16–18]. Для цього поверхня може бути фізично й механічно підготовлена, вкрита або хімічно модифікована.

Таблиця 1. Запропоновані антиінфекційні поверхні для застосування в ортопедичній практиці.

Метод	Тип	Приклади
Бактерицидні	Неорганічні	Ag, AgNP, AuNP, TiO2, Se, CuNP
	Органічні	Вкриті або ковалентно зв'язані антибіотики, похідні хітозану
	Комбіновані	Багатошарові покриття, позитивно заряджені полімери
	Решта	Неантибіотики (пептиди, ферменти, олії)
Протиадгезивні		Протиадгезивні полімери
Багатофункційні/«розумні» покриття	Пасивні	Наноструктуровані «розумні» матеріали
	Активні	Датчики, з'єднувані з наноконтейнерами
Альтернативні		Літичні бактеріофаги

Перша стадія зворотної адгезії бактерій до титану великою мірою впливає на топографічні особливості на поверхні [19]. Кілька протиадгезивних покриттів на титані були створені внаслідок модифікування поверхні полімерами, співполімерами або білками. Del Curto зі співавторами [20] показали, що кристалічна фаза оксиду титану на поверхні біоматеріалів знижує бактеріальне приєднання, несприятливо не впливаючи на біосумісність. Ferraris зі співавторами [21] показали, що механічно зроблені нанозаглибини (0,1–0,2 мкм) і кератинові нановолокна можуть підвищити біосумісність, не збільшуючи адгезії бактерій. Lorenzetti зі співавторами [19] застосували методи гідротермічного лікування, щоб знизити бактеріальну адгезію. Ці дані дуже обнадійливі й підтримують концепцію, що поверхні біоматеріалів можуть бути модифіковані, щоб усунути бактеріальне прикріплення.

Срібло впродовж усієї історії було відоме не тільки як матеріал для ювелірних речей, але й завдяки своєму протимікробному ефекту [22, 23]. Механізм дії, як вважають, полягає в утворенні активних форм кисню й біологічно активних йонів, що завдають шкоди бактеріальним стінкам, зв'язуються з нуклеїновими кислотами й переривають бактеріальну реплікацію [24]. Додатковою перевагою використання срібла є ефект проти прикріплених до поверхні бактерій, які не мають великої резистентності до лікарських засобів [25, 26]. Harrasser зі співавторами [27] вивчали протимікробні ефекти срібла (Ag) і спостерігали велику протимікробну

активність, що позитивно корелювала з концентрацією Ag. Недавнє дослідження Aurore зі співавторами [28] показало, що наночастинки срібла посилюють бактерицидну активність в остеокластах.

Отже, наночастинки срібла (AgNPs) привернули увагу до їхнього застосування на поверхнях імплантатів через свій антибіотикоподібний потенціал, протимікробні властивості широкого спектра, низьку цитотоксичність до клітин людини [18, 22, 29–33]. Є чимало літератури, що вивчає протибіоплівкову дію наночастинок срібла [18, 25, 34]. Kalishwaralal зі співавторами [35] продемонстрували, що AgNPs у концентрації 100 нМ майже повністю блокують утворення біоплівки (> 95 %) *S. epidermidis* та *P. aeruginosa*. Slaneta зі співавторами [33] встановили, що кісткові цементи, які містять AgNP, набагато зменшили утворення біоплівки проти стандартного цементу. У деяких дослідженнях також зауважений синергетичний ефект AgNP з антибіотиками [36–38]. Найвідчутнішою перевагою поверхонь з AgNP-покриттями є здатність постійно вивільняти активні речовини в перипротезну ділянку впродовж великого часового періоду і працювати як у поверхневому шарі, так і в найближчому оточенні.

Нещодавно науковці показали, що йод — це успішна речовина для іригування й дебридменту у разі ППІ [39]. Застосувавши цю ідею до поверхні імплантатів, Tsuchiya зі співавторами [40] повідомляють про клінічне дослідження 222 пацієнтів, у яких імплантати, оброблені на поверхні йодом, були дуже ефективні у профілактиці й лікуванні інфекцій після ортопедичної хірургії. Чіткої цитотоксичності або побічних ефектів помічено не було. Shirai зі співавторами [41] у схожий спосіб продемонстрували велике зниження рівня інфікування м'яких тканин біля стрижнів, використовуючи вставні стрижні з поверхнею, обробленою йодом, і зовнішні фіксатори. Kabata зі співавторами [42] також показують, що імплантати, оброблені йодом, залишаються вільними від зараження в 14 випадках ревізії після інфікування та в 16 первинних тотальних ендопротезуваннях у разі імунодефіциту. У жодному з цих досліджень не повідомили про будь-які проблеми, пов'язані з локальною й системною токсичністю або порушенням остеоіндуктивних властивостей.

Подібно до срібла та йоду, численні дослідження націлені додавати антибіотики в поверхневі покриття, які безпосередньо наносять на імплантат [43–45]. Більшість цих застосувань спираються на інформацію, отриману з кісткових цементів з антибіотиком, і забезпечують початковий захисний бар'єр для інфікування [46–48]. У поточних протоколах є гідрогелі, полі-D, L-лактид, фосфат кальцію або газовані гідроксиапатитові антибіотичні покриття. Інші прямі методи намагаються фізично модифікувати поверхню для адсорбції антибіотиків або просто занурюють імплантат в антибіотики, виробляючи тимчасове покриття [48–50]. Недавній науковий прогрес у біомолекулярних взаємодіях та нанотехнологіях дає нове натхнення для медичних імплантатів, які можуть мати потенціал, щоб боротися з інфекцією [51, 52]. Антибіотики ковалентно пов'язані з металевими поверхнями і, як доведено, інгібують бактеріальну колонізацію як in vitro, так і in vivo [13, 53, 54]. Попри весь прогрес, більшість систем рудиментарні і складно переформувати її до галузевих стандартів — для цього потрібні дальші дослідження. Такі технології мають безпосередньо інтегрувати біологічні захисні елементи в дизайн імплантатів, щоб забезпечити захист протягом життя ендопротеза.

Які основні проблеми з модифікуванням поверхонь імплантатів у боротьбі з біоплівками?

Однією з головних проблем протимікробних біоматеріалів є можливий цитотоксичний ефект модифікованої поверхні, пов'язаний з остеоінтеграцією та виживанням імплантатів in vivo. На підставі попереднього огляду літератури лише чотири лабораторні [55–58] та одне клінічне дослідження [59] повідомляли про побічні ефекти модифікованої поверхні. Модифікації срібної поверхні показали вищу активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) як маркера загибелі клітин і нижчий рівень клітинної активності й активності лужної фосфатази (АЛФ) [55–58]. Проте такі ефекти складно зіставити із клінічними наслідками. Glehr зі співавторами [59] здійснили єдине клінічне дослідження, яке зосереджувало увагу на сріблі, розглядаючи його використання в мегапротезах. Зазначені науковці документально підтвердили наявність симптомів отруєння важкими металами, навіть попри те, що немає кореляції з концентрацією срібла в крові. Ще у двох дослідженнях in vitro використали модифікації поверхні з цинком та фарнезолом (протигрибкові препарати). Результати свідчать про зниження активності АЛФ та пошкодження преостеобластів. Отже, автори кількох досліджень погоджуються, що наночастинки срібла (AgNP) можуть бути токсичні для багатьох типів клітин залежно від дози й часу, особливо під час вдихання або ін'єкції [60–62]. Цікаво, що Shen зі співавторами [63] провели дослідження, яке показало, що як сплави хрому та кобальту, так і чистий титан мають цитотоксичні ефекти для остеогенних клітин-попередників та мезенхімальних стовбурових клітин, тоді як додавання AgNP зменшує цю цитотоксичність.

Під час роботи з модифікованими поверхнями бактерії можуть зрештою адаптуватися й розвивати резистентність до використовуваного агента. Резистентність до антибіотиків — це повсякденна ситуація у клінічній практиці. Бактерії виробляють резистентність до йонної форми срібла та рідше до AgNPs [64, 65]. Це пов'язано з тим, що тривалий вплив AgNP, на відміну від йонів срібла, менш імовірно призведе до генів резистенції, оскільки AgNP мають широкий спектр можливостей, вражаючи багато мікробних клітин [66]. Однак резистентність до срібла — це повільний процес і менша проблема, ніж резистентність до антибіотиків [67]. Проте Kaweeteerawat зі співавторами [68] дозволяють припустити, що AgNPs можуть потенційно посилювати бактеріальну стійкість до антибіотиків через сприяння стійкості до стресу, індукуючи внутрішньоклітинні активні форми кисню, що спричиняє мутації ДНК.

Наостанок зауважимо, що протимікробним засобам складно проникнути до бактеріальної біоплівки. Запобігання біоплівкам і бактеріальному прикріпленню є, мабуть, єдиним ефективним способом розв'язання проблеми ППІ. Наночастинки срібла та йод набувають дедалі більшої популярності, особливо як протиадгезивні, протиінфекційні агенти та агенти, що здатні спричинити мінімальну резистентність бактерій. Проте й дальші дослідження довгострокових результатів пацієнтів із модифікованими поверхнями імплантатів обґрунтовані.

Автори: *Jeppe Lange, Matthew Scarborough, Robert Townsend*

ЗАПИТАННЯ 3: Яке значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) для хронічної інфекції, спричиненої мікробною біоплівкою?

Відповідь: Значення мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) обмежене, по-перше, призначенням антибіотиків, що впливають на планктонічний стан мікроорганізму, але не впливають на біоплівку, і, по-друге, вибором довгострокових режимів супресивної терапії антибіотиками, у яких ліквідувати інфекцію не передбачено. Альтернативні засоби ефективності антибіотиків, зокрема у контексті інфекції, пов'язаної з біоплівкою, мають бути розроблені й затверджені.

Рівень доказовості: високий.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

МІК використовують, щоб визначити індивідуальну чутливість мікроорганізму (надалі обмеженого до бактерій) до різних видів антибіотиків. Створені методики визначення МІК стосуються планктонного стану бактерій, але не біоплівки бактерій [1].

Більшість даних щодо тестування сприйнятливості мікроорганізмів, які містять біоплівку, походять із досліджень кістозного фіброзу [2]. Щодо інфекцій біоплівки, пов'язаних з імплантатами, часто проводять дослідження, застосовуючи центральні венозні катетери й сечовивідні катетери, але є й невеликі клінічні дослідження, виконані з ортопедичними імплантатами [2, 3].

Ще 1990 року Anwar і Costerton визначили, що потрібно значно збільшити концентрацію антибіотиків in vitro, до якої планктонні бактерії були чутливі під час лікування бактерій, що живуть на біоплівці [4, 5]. В огляді основних думок щодо тестування сприйнятливості бактерій, що містять біоплівку, на протимікробну дію, зазначено, що МІК не підходить для прогнозування впливу антибіотика на інфекцію, спричиненою біоплівкою [6]. У 2014 році в посібнику Європейського товариства клінічної мікробіології та інфекційних хвороб для діагностики й лікування інфекцій, спричинених біоплівкою, зазначали, що немає визначеної МІК антибіотиків, щоб лікувати біоплівку на практиці. [7]. На відміну від МІК, клініцисти мають спиратися на інші показники ефективності антибіотиків, як-от мінімальну концентрацію ерадикації біоплівки (МКЕБ), мінімальну бактерицидну концентрацію біоплівки (МБКБ) або мінімальну концентрацію, що блокує біоплівку (МКББ). Вони, ймовірно, будуть у 100–1 000 разів перевищувати МІК, але пов'язані з ними порогові значення, завдяки яким можна надійно спрогнозувати успіх лікування, ще не встановлені.

Теоретичні механізми, що приводять до високого рівня стійкості до антибіотиків у біоплівці, охоплюють механічне усунення молекул антибіотиків із полісахаридного матриксу й наявність у середовищі біоплівки неактивних персистемних мікроорганізмів. Відносний внесок кожного з цих механізмів не визначений, але дані, що з'являються, дають змогу стверджувати, що персистемні організми становлять до 10 % біоплівки. Завдяки адаптованому фенотипу вони здатні уникати протимікробної дії різних традиційних антибіотиків, які порушують роботу клітинних процесів. Post зі співавторами показали, що можна викорінити біоплівку, спричинену *S. aureus,* але потрібного часового концентраційного профілю не можна досягти in vivo завдяки системному введенню або будь-яким місцевим транспортним засобам, наразі доступним нам [8]. Urish зі співавторами дійшли

висновку, що толерантність була передусім фенотипічним явищем, оскільки збільшення експозиції цефазоліну не призвело до змін у МІК [9].

У двох дослідженнях Antunes зі співавторами визначено, що серед виділених штамів біоплівок Staphylococcus, 89 % були клінічно стійкі до ванкоміцину навіть тоді, коли ці штами мали всі значення МІК і їх визначали як цілком сприйнятливі до ванкоміцину (МІК < = 2 мкг/мл) [10, 11]. Автори дійшли висновку, що це конкретне спостереження показало, що «вироблення біоплівки створює бар'єр для протимікробної дифузії в біоплівку» і «тестування на сприйнятливість протимікробної речовини, ґрунтоване лише на значеннях МІК, не може чітко визначати точну сприйнятливість до бактеріальних біоплівок».

Ray зі співавторами провели тести з цефтріаксоном і гентаміцином, антибіотиками, які зазвичай використовують в ортопедичній хірургії, проти біоплівки *Serratia marcescens* in vitro в дозах, у 10, 100, 1 000 разів вищих від визначеної МІК для планктонічної форми бактерії, і встановили, що антибіотик, навіть за цих концентрацій, не зменшив біомаси біоплівки [12].

Reiter зі співавторами протестували рифампіцин і ванкоміцин проти біоплівок і планктонних форм метицилінорезистентного *Staphylococcus aureus* у лабораторних умовах in vitro й виявили у 32–32 000 разів підвищену резистентність біоплівок до рифампіцину та у 8–512 разів збільшену резистентність до ванкоміцину [13]. Згодом вони дійшли висновку, що протестований антибіотик не зміг викорінити зрілу біоплівку в концентраціях, необхідних для планктонних мікроорганізмів (МІК).

Ruppen зі співавторами протестували in vitro гентаміцин як ад'ювант до пеніциліну у біоплівки *Streptococcus групи B* й виявили у 2 000–4 000 разів вищу стійкість до пеніциліну, коли була біоплівка і в 1–4 рази збільшили дозу гентаміцину [14]. Автори зазначали, що досліджені дози гентаміцину не корелюють із досяжними концентраціями in vivo. Автори дійшли висновку, що МІК не корелює зі сприйнятливістю до досліджених штамів біоплівок.

Hajdu зі співавторами протестували in vitro набір антибіотиків проти біоплівки *Staphylococcus epidermidis*. Сприйнятливість планктонних бактерій була перевірена в дослідженні на всіх антибіотиків. Коли протестували бактерії, що живуть на біоплівках, сприйнятливість у 128 разів перевищувала встановлену МІК. Лише цефтріаксон показав незначне зниження біомаси біологічної плівки. Для будь-яких антибіотиків на будь-якому рівні, що перевищує МІК, ерадикації збудника дослідники не досягли; вони також зазначали, що рівні концентрації були набагато вищі, ніж будь-яка клінічна концентрація антибіотика in vivo [15].

Ravn зі співавторами дослідили in vitro біоплівку *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* та *Cutibacterium acnes* з імплантату й виявили, що чутливість до протимікробної речовини в 4 рази перевищує показник МІК для *Escherichia coli* та ципрофлоксацину і в 1,024 раза вища, ніж МІК, для виду стафілококів та *Cutibacterium acnes* і ванкоміцину [16]. Автори дійшли висновку, що кореляція МІК зі значеннями in vivo не може впливати на бактерії в біоплівці.

Monzón зі співавторами перевірили чутливість біоплівки *Staphylococcus epidermidis* на групі антибіотиків in vitro. Усі випробувані штами були повністю сприйнятливі до ванкоміцину у планктонній формі. Автори виявили, що ванкоміцин, тейкопланін, кліндаміцин та оксифлоксацин у МІК мали низький рівень

здатності знищити збудника у 24-годинній зрілій біоплівці. Зріла біоплівка не зачіпала рифампіцін, а в МІК мав високу здатність знищити збудника [17]. Автори дійшли висновку, що антибіотики можуть втратити здатність знищувати зрілу біоплівку за клінічних показників in vivo, хоч вони повністю чутливі до МІК.

Molina-Manso зі співавторами перевірили in vitro чутливість біоплівки штаму *Staphylococcus* і встановили, що жоден із протестованих антибіотиків (включно з рифампіцином, ванкоміцином, кліндаміцином, клоксациліном, ципрофлоксацином) не може знищити бактерії, що живуть у біоплівці, навіть за концентрацій, набагато вищих від встановленої МІК для окремих ізолятів [18].

Claessens зі співавторами випробували in vitro дію концентрації антибіотиків, у 40 разів вищої від встановлених МІК окремих ізолятів, у біоплівці *Staphylococcus epidermidis* і встановили, що тільки рифампіцин може зменшувати, але не знищувати масу біоплівки, тоді як ванкоміцин, тейкопланін та оксацилін не зменшують маси біоплівки [19].

З огляду на безліч доказів, поданих вище, є очевидна потреба шукати альтернативні підходи до профілактики й лікування інфекцій, пов'язаних із біоплівкою. Використання місцевих систем доправлення антибіотиків широко розглядають як можливий засіб, покликаний досягти досить високих концентрацій антибіотиків, щоб перевищити МКЕБ. Проте є невелика інструкція щодо оптимальної тривалості перевищення МКЕБ, що впливає на зцілення. Науковці також стурбовані, що, хоча більш раннє вивільнення антибіотиків з цементу спричиняє високу локальну концентрацію антибіотиків, пізня концентрація суб-МІК може сприяти розвитку резистентності до антибіотиків, особливо серед популяцій, що містять персистувальну групу. Крім того, МКЕБ може цілком змінюватися з часом впливу протимікробних препаратів, що ще більше ускладнює детермінанти оптимальних локальних систем дозування та носіїв [20].

Автори: *Jan Geurts, Williem Berend Schreurs, Jean-Yves Jenny*

ЗАПИТАННЯ 4: Яка мінімальна концентрація протиінфекційних агентів для знешкодження (ерадикації) біоплівки (МКЕБ)?

Відповідь/Рекомендація: Мінімальна концентрація протимікробних препаратів для ерадикації біоплівки (МКЕБ) — це рівень чутливості біоплівки, продукованої мікроорганізмами, до антибіотиків in vitro. Вона залежить від поверхні, середовища й періоду експозиції протимікробного агента. Немає стандартизованих вимірювальних параметрів для МКЕБ. МКЕБ наразі досліджують у лабораторних умовах, і вона має недостатню клінічну приступність. На думку групи, варто розробляти клінічно підтверджений аналіз МКЕБ.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

На запит у «Medline» щодо пункту «мінімальна концентрація біологічної ерадикації» отримано 149 посилань. Здебільшого ці посилання стосуються бактерій, які мало або зовсім не залучені до інфікування під застосування ортопедичних

пристроїв. Запит про «мінімальну концентрацію протимікробних препаратів для ерадикації біоплівки» надав 18 посилань; жодне з них не пов'язане з кістковою інфекцією на матеріалі. На запит про «мінімальну концентрацію біоплівки для ерадикації та імплантат-асоційовану інфекцію» отримано лише 3 посилання [1–3].

Робота Coraça-Huber зі співавторами [1] зосереджена на оцінюванні моделі дослідження мінімальної концентрації бактерій (МКБ) у разі інфекцій на матеріалі й використовує штами *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*). Дослідження формування біоплівки MBEC-HTP підтримує компанія «Innovotech, Inc.», виробник високопродуктивних пластин (Едмонтон, провінція Альберта, Канада). Формування біоплівки задокументоване електронно-мікроскопічним дослідженням. Мінімальна інгібувальна концентрація (МІК) і МКЕБ порівняні в цій моделі для даптоміцину, гентаміцину, ванкоміцину, рифампіцину, фосфоміцину, кліндаміцину й лінезоліду. Біоплівки, генеровані *S. epidermidis*, демонструють меншу стійкість до антибіотиків, ніж генеровані *S. aureus*. МКЕБ набагато вища за МІК для всіх антибіотиків, а даптоміцин і рифампіцин — найефективніші антибіотики проти *S. aureus*, вбудованих у біоплівку, які, однак, повністю їх не ліквідують.

Brady зі співавторами [2] порушили питання про обґрунтованість МКЕБ і заміну її на МІК у разі інфекції на обладнанні. Дослідники вивчили 20 стафілококових зразків з інфекцій на катетерах (17 CNS, 3 MSSA) і протестували десять антибіотиків (пеніцилін, оксацилін, еритроміцин, кліндаміцин, фуцидин, тетрациклін, гентаміцин, ванкоміцин, тейкопланін і ципрофлоксацин). Формування біоплівки на микротитровальних пластинах і триптовому соєвому бульйоні кількісно оцінювали за допомогою кристалічного фіолетового методу; механізм формування біоплівки (білок або полісахарид) виявили, обробивши матеріал метаперйодатом натрію та протеїнкіназою. Іка-оперони (коди у стафілококах, що продукують ферменти, потрібні для адгезії) шукали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Тестували формування біоплівки в 16 із 20 штамів (80 %): його рівень був низький для 8 штамів, помірний для 2 штамів і високий для 6 штамів, усі ці штами були носіями іка-оперонів. МКЕБ був від 10 до 1 000 разів вищий, ніж МІК для бактерій, що виробляють біоплівку. На практиці МБК становить > 256 мкг/мл для всіх досліджених штамів незалежно від того, чи підтверджено формування біоплівки за допомогою використовуваних методик, чи ні. Це порушує питання про штами, що утворюють протеїнову біоплівку, яка не може бути кількісно визначена методом кристалічного фіолетового.

Zaborowska зі співавторами [3] проаналізували чутливість стафілококів та ентерококів для кісткових інфекцій на матеріалі відповідно до їхнього виробленя біоплівки. 13 досліджуваних штамів були отримані від інфекцій із кісткового анкера, встановленого через шкіру, та кукси ампутованої стегнової кістки, яку підганяють. Ця методика передбачає постійне вистояння титанового імплантату через шкіру, потенційну точку входу для бактерій зі шкіри та фекальної флори. Вивчено бактерії, отримані з кісткових зразків і матеріалу 11 інфікованих пацієнтів. Це були чотири штами *S. aureus*, три штами коагулазонегативних стафілококів і шести штамів *Enterococcus faecalis*. Десять антибіотиків тестували в МІК і МКЕБ (кліндаміцин, гентаміцин, ванкоміцин, лінезолід, ципрофлоксацин, оксацилін, фузидові кислоти, ампіцилін, триметоприм/сульфаметоксазол і рифампіцин). Культуру мікротитровального планшета у триптовому соєвому бульйоні

використовували, щоб оцінити потенціал формування біоплівки аналізованих бактерій. Загальну масу утвореної біоплівки вимірювали за допомогою методу кристалічного фіолетового, визначаючи її як низьку, помірну, високу чи відсутню. Вироблення екзополісахариду вимірювали за допомогою червоної техніки Конго. Визначення МКЕБ отримують за допомогою Calgary Biofilm Device (CBD). Одинадцять із тринадцяти досліджених штамів продукують біоплівку; кількість біоплівки неоднорідна відповідно до різних видів бактерій. МКЕБ набагато вища за МІК для 10 вивчених антибіотиків. Співвідношення МКЕБ/МІК змінне залежно від відмінностей між бактеріальними видами. МВЕС високий і однорідний для всіх штамів *Enterococcus faecalis*: МКЕБ/МІК від 64 до 2 048, медіана — 512 — для ванкоміцину, ципрофлоксацину, лінезоліду, ампіциліну й рифампіцину. Як порівняти, то штами стафілококів показують високу мінливість між штамами; для *S. aureus* МКЕБ/МІК коливається від 1 до 2 048, медіана до 9 — для 10 протестованих антибіотиків. Для *S. epidermidis* співвідношення становить від 0,0038 до 64, медіана до 1.

Клінічне спостереження за 11 пацієнтами корелювало з результатами МКЕБ. Незадовільні результати корелювали з високим МКЕБ, але без статистичної достовірності. У двох пацієнтів не було жодних ускладнень (рецидиву, реінфекції або потреби видаляти матеріал). З одного боку, штам не виробляв біоплівки; з другого, вироблення біологічної сировини було низьке. Для інших штамів із низьким чи помірним формуванням біоплівки в пацієнтів було одне-два ускладнення. В одного пацієнта розвинулися всі три ускладнення, а інфекційний штам був високопродуктивний у формуванні біоплівки.

З цих трьох досліджень лише дослідження Zaborowska зі співавторами [3] відповідає клінічній ситуації інфекції на ортопедичному імплантаті. В інших двох дослідженнях лише перевірено ефективність антибіотиків у монотерапії, хоч у клінічному використанні застосовують подвійну терапію, особливо коли призначений рифампіцин. Saginur зі співавторами [4] протестували МІК і МКЕБ (CBD-пристрій) 9 антибіотиків у монотерапії і 94 антибіотиків у комбінації в бі- або тритерапії на 17 штамах *S. epidermidis*, 11 штамах метициліночутливих *Staphylococcus aureus* (MSSA) і 12 штамах метицилінорезистентних *Staphylococcus aureus* (MRSA), виділених з інфекції на матеріалі. МКЕБ була суттєво вища за МІК, але істотна неоднорідність між штамами помітна також у монотерапії. Серед 94 протестованих комбінацій антибіотиків 11 бактерицидні для понад 90 % штамів MSSA, що ростуть у біоплівці, і 9 — для *S. epidermidis*. Найчастіше в цих комбінаціях використовували рифампіцин.

Ефективність антибіотиків проти бактерій, що ростуть у біоплівці, зазвичай досліджують in vitro за стандартизованих, коротких умов впливу бактеріального штаму на тестований антибіотик. У клінічній практиці дія антибіотиків триваліша [5]. У цій роботі бактеріальні штами (MSSA, MRSA, S. epidermidis, E. , Pseudomonas aeruginosa) тестують на зростання в біоплівці за різних концентрацій антибіотиків упродовж трьох періодів їхньої дії тривалістю один, три і п'ять днів. У більшості штамів та антибіотиків, які пройшли тестування, МКЕБ набагато нижча після 5 днів впливу антибіотиків, ніж після 24 годин експозиції.

Загальновизнано, що бактеріальна адгезія й бактеріальний ріст у біоплівці — це детермінанти інфекції на матеріалі. Також загальновизнано, що ефективність антибіотиків у біоплівці значно зменшується. Вимірювання in vitro антибіотичної

активності МІК визначають на планктонних бактеріях, і воно не передбачає антибіотичної активності in vivo на бактеріях, що зростають у біоплівці. МКЕБ — це найприйнятніший параметр, щоб прогнозувати ефективність антибіотиків in vivo. Огляд літератури засвідчує, що цей параметр протягом останніх кількох років дедалі більше вивчали і брали до уваги, коли тестували антибіотики або різні молекули проти кількох мікроорганізмів.

Хоч сам метод визначення in vitro МКЕБ не проблематичний, вимірювати формування біоплівки складніше. Біоплівка має як бактеріальні клітини, так і речовини, зокрема полісахарид (слиз) або протеїни. Не всі бактерії виробляють біоплівку. У стафілококів вироблення біоплівки пов'язане з наявністю оперона (іса), який можна виявити за допомогою ПЛР, але експресія якого змінна, тому виділення оперона не означає вироблення слизу. Загальну масу біоплівки зазвичай вимірюють за допомогою кристалічної фіолетової техніки, що потенційно визначає біоплівки за балами (немає, слабка, помірна, сильна), і не обов'язково зважають на склад цього біологічного матеріалу й можливість змінити МБК антибіотиків.

Здатність виробляти біоплівку неоднорідна залежно від видів бактерій. За наявними даними, здатність мати біоплівку сильна в *Enterococcus faecalis* без міжштамової мінливості. У стафілококів, здається, здатність виробляти біоплівку вираженіша у *Staphylococcus aureus*, ніж у *staphylococcus epidermidis*, але варіабельність між штамами важлива для стафілококів. Рифампіцин виявляється активнішим антибіотиком у біоплівці, однак це правило не абсолютне. Ефективність комбінації антибіотиків істотно перевершують комбінації з монотерапією.

У клінічній ситуації для цього штаму не можна оцінити МКЕБ апріорі принаймні для стафілококів. У кількох опублікованих даних МКЕБ, як і раніше, виявляється вищою принаймні у 64 рази, ніж МІК для антибіотиків, активних проти *Enterococcus fecalis* (ампіцилін, ванкоміцин, лінезолід, рифампіцин). Для інших бактерій МКЕБ антибіотиками не відома.

Немає комбінації антибіотиків, яка б гарантувала ліквідацію бактерій у біоплівці для цього штаму стафілококів, хоч комбінації антибіотиків зазвичай ефективніші, ніж монотерапія. Вимірювання in vitro МКЕБ на сьогодні не рутинні. Потрібно визначити стандартизовану методологію для можливого використання у клінічній практиці. Високе вироблення біоплівки, здається, корелює з вищою частотою ускладнень і відсотком незадовільних результатів, ніж низьке вироблення або брак біоплівки без статистичної демонстрації на цей час.

Автори: *Tristan Ferry, Antonio Pellegrini, Sébastien Lustig, Frédéric Laurent, Gilles Leboucher, Claudio Legnani, Vittorio Macchi, Silvia Gianola*

ЗАПИТАННЯ 5: Чи відіграють бактеріофаги важливу роль у лікуванні багаторезистентної перипротезної інфекції суглоба?

Відповідь: Невідомо. Деякі доклінічні та клінічні дослідження продемонстрували хороший профіль безпеки й перспективні терапевтичні ефекти, використовувані в лікуванні інфекцій кісток і суглобів бактеріофагами, однак потрібні додаткові клінічні дослідження з використанням бактеріофагової терапії в пацієнтів із полірезистентною для лікування ППІ.

Є відомі перешкоди для бактеріофагової терапії, включно з тим, що бактеріофаги нейтралізуються в сироватці крові, а відповідні збудники містять імунітет CRISPR/cas9 проти бактеріофага. Фаги зазвичай специфічні для конкретного бактеріального штаму; отже, коктейль із різними бактеріофагами може знадобитися, щоб ефективно лікувати інфекції, опосередковані біоплівкою.

Рівень доказовості: консенсус.

Підсумки голосування: погодилися — 100 %, не погодилися — 0 %, утрималися — 0 % (одностайно; найбільший консенсус).

Попереднє обґрунтування

Перипротезна інфекція суглоба (ППІ) становить серйозні проблеми для пацієнтів усього світу. Поверхні ортопедичних імплантатів чутливі до колонізації біоплівкотвірних бактерій, зокрема метицилінорезистентного стафілокока *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* й численних інших організмів, які відіграють ключову роль у виникненні ППІ, спричиняючи стійкість до антибіотиків [1–4]. Щоб подолати ці проблеми, розробляють нові методи лікування, спрямовані порушити біоплівку [5]. Використання літичних бактеріофагів для викорінення бактерій, що створюють біоплівки, є однією з перспективних нових технологій [3, 6].

Бактеріофаги — це природні віруси, що заражають бактерії. Вони є одним із найпоширеніших організмів у біосфері. Кожен бактеріофаг специфічний для певних мікробних видів. Як і всі віруси, фаги здатні лише реплікувати всередині клітини-хазяїна. Фаги вводять свій генетичний матеріал у бактеріальну клітину-хазяїна, спричиняючи лізис бактеріальних клітин, який вивільнює наступні нові фагові частки. Ці нові частки дають змогу послідовно заражати додаткові бактерії за швидкими й експоненційними схемами, що полегшує повне знищення бактерій. Французький мікробіолог Felix d'Herelle вперше описав бактеріофаги 1917 року [7]. За своєю природою бактеріофаги — чудові кандидати для антибактеріальної терапії. Справді, вони орієнтовані спеціально на бактерію. На відміну від антибіотиків, це явище унікальне, адже воно експоненційне й самодостатнє після одного або кількох введень. Крім того, літичні бактеріофаги не впливають на еукаріотичні клітини й не впливають на мікрофлору кишечника у разі місцевого введення.

Особливо перспективна технологія бактеріофагів для пацієнтів зі стійкими до різних препаратів ППІ: (i) багаторезистентні інфекції стають дедалі частіші [8, 9]; (ii) частота рецидивів особливо висока в пацієнтів з ППІ, спричиненою полірезистентними збудниками [9–11]; (iii) бактеріофаги й антибіотики синергетичні [12, 13]; (iv) немає перехресної стійкості між стійкістю до антибіотиків та стійкістю до бактеріофага [6–12]; (v) деякі зразкові моделі на тваринах показали, що бактеріофаги можуть мати антибіоплівкову активність [6, 13, 14]; (vi) недавні випробування на людині та тваринах з використанням фагової терапії не показали локальної тканинної токсичності або жодного несприятливого впливу на організм хазяїна [15–20].

Бактеріофаги були використані в 1970-х роках у Франції [21] і залишалися популярним методом лікування впродовж XX століття у Східній Європі (Польща) та колишньому Радянському Союзі (Грузія, Росія) у пацієнтів з рецидивним

остеомієлітом. Серія випадків була опублікована в літературі, зокрема випадки пацієнтів із піогенною інфекцією суглобів, хронічним остеомієлітом, нагноєнням після переломів кісток і діабетичним остеомієлітом стопи [22–26].

У доклінічних дослідженнях із використанням тваринних моделей для ППІ були виявлені бактеріофаги, що запобігають адгезії бактерій та ефективно порушують формування біоплівки [13, 27]. Дослідження на тваринах також підтвердило синергізм між антибіотиками й бактеріофагами [13]. В іншому дослідженні на кролях Kishor зі співавторами [26] досліджували ефективність кількох фагів, використовуваних у лікуванні хронічного остеомієліту, спричиненого MRSA. Дослідження довело, що комбінація специфічних фагів, дібраних на підставі їхньої вірулентності щодо різних клітинних штамів MRSA, була ефективна у знищенні інфекції, а отже, можна передбачити, що «індивідуальний коктейль» фагів може лише бути ефективним для конкретних бактерій в умовах хронічної інфекції. Деякі проблеми із сучасними моделями на тваринах із ПІС полягають у тому, що вони не повторюють механічні напруження, які виникають у клінічних умовах, і тому можуть не вповні відповідати клінічним ситуаціям.

Wright зі співавторами виконали рандомізоване подвійне сліпе клінічне випробування, використовуючи бактеріофаги в людей [28]. Вони вивчали ефект комбінованого коктейлю з шести фагів, орієнтованих на *P. aeruginosa*, у лікуванні антибіотикорезистентної хронічної інфекції середнього отиту. Автори досягли вимірюваних терапевтичних ефектів за мінімального дозування, що дало підставу для висновку про перспективність фагової терапії в лікуванні антибіотикорезистентних інфекцій. Не було опубліковано жодної серії випадків, зокрема випадків пацієнтів з інфекцією штучних суглобів (ми отримали лише 2 випадки від французької команди, яка лікувала інфекцію кісток та суглобів за допомогою бактеріофагів) [6]. У грузинській практиці використовують специфічні суміші фагів, як-от «піофаговий» коктейль, який містить фаги проти *S. aureus, Streptococcus, Proteus, P. aeruginosa* та *E. coli* або специфічні бактеріофаги, орієнтовані на специфічні стафілококи, зокрема Sb-1phage (їх можна імпортувати у США), бактеріофаг К або ISP-бактеріофаг [22]. У Польщі фаги вибирають з банку з огляду на активність до штаму в пацієнта, щоб забезпечити антибактеріальну активність використаних фагів [23, 24]. Усі ці бактеріофаги класично готують із бактеріальною закваскою, інфекцією *in vitro* з бактеріофагом та очищеним препаратом в аліквотах від 107 до 108 PFU/мл. Ці препарати схвалені місцевими органами влади, але не схвалені європейськими стандартами «відповідної виробничої практики» (GMP) для проведення клінічних випробувань. Справді, кінцевий продукт потребує повної ліквідації бактеріальних компонентів, зокрема токсинів, щоб обмежити пірогенність і несприятливі події, які можуть виникнути під час введення/використання фага, особливо коли фаг вводять внутрішньовенно або безпосередньо в суглобову порожнину. Як наслідок, зараз бактеріофаги не вводять безпосередньо в суглоб пацієнтів із ППІ, а локально по всій нориці та/або внутрішньо в пацієнтів із хронічним остеомієлітом [23–25].

Нещодавно здійснили європейське багатоцентрове клінічне випробування, присвячене вивченню фагової терапії з використанням бактеріофагів *P. aeruginosa* та *E. Coli* від французького виробництва GMP, впроваджене відповідно до стандартів Європейського агентства медичних стандартів (ClinicalTrials.gov, ідентифікатор: NCT02116010). Французька команда з Ліонської дослідницької групи

(регіональний довідковий центр для лікування важкої інфекції кісток і суглобів у Франції; http://www.crioaclyon.fr) застосовує її як рятувальну терапію під наглядом французьких органів охорони здоров'я для трьох пацієнтів із хронічною інфекцією кісток і суглобів (один випадок остеомієліту, спричиненого антибіотикорезистентним *P. Aeruginosa*, і два випадки ППІ, спричиненої *S. aureus*). Для всіх пацієнтів коктейль був виготовлений персонально та дібраний з огляду на чутливість бактеріофагів до клінічних штамів (фагограма; принцип такий самий, як в антибіотикограми, але з бактеріофагами), виділених після пункції суглоба перед операцією. Два пацієнта з ПІС мали хронічну інфекцію з гнійним виділенням, їм виконано дебридмент, доповнений безпосереднім введенням коктейлю бактеріофага до *S. aureus* у суглоб наприкінці операції. Обидва пацієнти добре почуваються себе через 3 та 12 місяців (неопубліковані дані). Рандомізоване клінічне випробування під назвою PHAGOS незабаром розпочнуть у Франції, щоб оцінити дію бактеріофага до *S. aureus* у пацієнтів з рецидивною ППІ, спричиненою *S. aureus*.

Хоч лікування фагом здається перспективним і безпечним, потрібні дальші дослідження, щоб зрозуміти імуногенність і відповісти на інші запитання щодо лікування фагом, зокрема про час, тривалість, способи доправлення та спосіб введення. Обмеженнями цих досліджень є зменшений спектр досліджуваних бактерій, обмежених *MRSA* і *P. aeruginosa*, у якому не враховані коагулазонегативні стафілококи (CoNS), що істотно сприяють виникненню ПІС [29]. Крім цього, дослідники занепокоєні щодо імуногенності фагів і, як наслідок, зменшують терапевтичну ефективність [30].

УДК 616.71–022.7(063)
Р 36

Р 36 Рекомендації другої міжнародної погоджувальної конференції з перипротезної інфекції. Консенсус. — Харків : Колегіум, 2019. — 520 с.
ISBN 978–966–97351–4–0

Книга містить рекомендації для практиків, які працюють із пацієнтами з інфекцією опорно-рухового апарату. Запропоноване видання призначене, щоб надати докладні й надійні дані із зазначеної тематики. Для ортопедів, травматологів, хірургів, інтернів, слухачів курсів підвищення кваліфікації.

УДК 616.71–022.7(063)

Наукове видання

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДРУГОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОГОДЖУВАЛЬНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ З ПЕРИПРОТЕЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ. КОНСЕНСУС

Український переклад за загальною редакцією
доктора медичних наук, професора Коржа М. О.
та доктора медичних наук, професора Філіпенка В. А.

Підп. до друку 10.04.2019.
Формат 70×100/16. Друк офсетний. Гарнітура шкільна.
Умов. друк. арк. 25,80. Умов. вид. арк. 22,55. Тираж 300 прим.
Зам. № 1628.

Видавництво «Колегіум».
Свідоцтво про держреєстрацію: серія ДК № 1722 від 23.03.2004.
61093, м. Харків, вул. Іллінська, 57/121. Тел./факс: (057) 703-53-74

Надруковано у друкарні ФОП Тарасенко В. П.
Свідоцтво №24800170000043751 від 21.01.2002 р.
61124, м. Харків, вул. Зернова, 6/267.
Тел./факс: (0572) 52–82–11, (097) 273–11–77.