ШЕРАЛИЕВ Т.У., ФЕДОРОВ Е.А.,
ГОЛЬНИК В.Н., ПАВЛОВ В.В.

ПЕРИПРОТЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА:

ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ

МОНОГРАФИЯ

НАУЧНО-ИННОВАЦИОННЫЙ ЦЕНТР
КРАСНОЯРСК, 2021

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

Т.У. Шералиев, Е.А. Федоров,
В.Н. Гольник, В.В. Павлов

ПЕРИПРОТЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ

Монография

Научно-инновационный центр
Красноярск, 2021

УДК 616.728.2-089.844-022
ББК 54.578.65+54.582.85
Ш49

Рецензенты:

Шевела Андрей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУН «Института химической биологии и фундаментальной медицины»,

Шумков Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории оперативной лимфологии и лимфодетоксикации Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии филиала Института цитологии и генетики СО РАН, заведующий хирургическим отделением клиники

Шералиев, Таалайбек Усеналиевич.

Ш49 **Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава: особенности современной этиологии, проблемы и перспективы диагностики:** монография / Т.У. Шералиев, Е.А. Федоров, В.Н. Гольник, В.В. Павлов. – Красноярск: Научно-инновационный центр, 2021. – 230 с.

ISBN 978-5-907208-50-6
DOI: 10.12731/978-5-907208-50-6

В монографии на основании данных современной российской и зарубежной литературы, а также результатов собственных исследований авторов, представлена характеристика перипротезной инфекции при эндопротезировании крупных суставов, актуальные в настоящее время классификации, пациент – ассоциированные и имплантат-ассоциированные факторы риска ППИ, особенности этиологии данной инфекции в эпоху антибактериальной мультирезистентности микроорганизмов, ключевые аспекты роста бактериальных биопленок. Сделан акцент на анализе диагностической значимости ряда биомаркеров перипротезной инфекции.

Монография предназначена для специалистов в области ортопедической хирургии, врачей других специальностей, курирующих пациентов с дегенеративно-дистрофическими, посттравматическими, аутоиммунными заболеваниями суставов; научных работников, интересующихся проблемами перипротезной инфекции суставов, а также студентов, ординаторов и магистрантов высших учебных заведений по специальности «Медицина», «Биология», «Фармакология».

ISBN 978-5-907208-50-6

© Шералиев Т.У., Федоров Е.А., Гольник В. Н., Павлов В.В., 2021
© Оформление. Научно-инновационный центр, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5

ГЛАВА I. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ СУСТАВОВ 13

ГЛАВА II. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ 18

2.1. Эндопротезирование крупных суставов – эффективный способ восстановления функции конечности 18

2.2. Основные виды осложнений эндопротезирования 24

2.3. Локальные осложнения эндопротезирования 27

2.3.1. Асептическое расшатывание компонентов 28

2.3.2. Перипротезная инфекция в структуре послеоперационных осложнений первичного эндопротезирования 29

2.4. ППИ – частный случай инфекции области хирургического вмешательства 35

2.5. Факторы риска развития ППИ 37

2.5.1. Пациент-ассоциированные факторы, предрасполагающие к развитию ППИ 37

2.5.2. Факторы риска ППИ, ассоциированные с эндопротезом 39

2.6. Определение риска развития ППИ, как частного варианта инфекции области хирургического вмешательства 41

ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ 45

3.1. Диагностические критерии ППИ 45

3.2. Основные классификации ППИ 49

3.3. Современные представления об этиологии перипротезной инфекции 55

3.3.1. Грамотрицательные бактерии в этиологии ППИ 58

3.3.2. Грамположительные бактерии в этиологии ППИ 59

3.3.3. Грибковая инфекция в этиологии ППИ 63

3.4. Мономикробные и полимикробные бактерии в этиологии ППИ 67

3.5. Перипротезная инфекция, вызванная «Difficult-To-Treat» микроорганизмами 68
3.6. Нарушение состава микробиоты желудочно-кишечного тракта и транслокация бактерий в этиологии перипротезной инфекции 72

ГЛАВА IV. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ В ЭТИОЛОГИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ 81
4.1. Бактериальные биопленки – форма существования сообщества микроорганизмов на поверхности субстратов 81
4.2. Биопленки в медицине и здравоохранении 83
4.3. Биоремедиация биопленками 85
4.4. Методы выявления бактериальных биопленок при перипротезной инфекции 85
4.5. Экологическая конкуренция микроорганизмов 86
4.6. Структура и фазы развития биопленок 88
4.7. Основные механизмы антибиотикорезистентности биопленок 99
4.8. Взаимодействие бактериальных биопленок с иммунной системой макроорганизма 104
4.9. Способы противодействия росту бактериальных биопленок 110
4.10. Бактериофаги и мессенджеры в подавлении роста биопленок 115
4.11. Роль биопленок в формировании перипротезной инфекции суставов и особенности их диагностики 118
4.12. Перспективы лечения перипротезной инфекции ассоциированной с бактериальными биопленками 122

ГЛАВА V. БИОМАРКЕРЫ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ 128
5.1. Особенности лабораторной диагностики ППИ 128
5.2. Основные диагностические биомаркеры ППИ 129
5.3. Цитокины и факторы роста как биомаркеры ППИ 150

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 156

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 159

ВВЕДЕНИЕ

Одной из главных демографическихособенностей современной эпохи является старение населения. Как отмечают представители Всемирной Организации Здравоохранения, «Впервые в истории большинство людей могут ожидать, что они доживут до 60 лет и старше. Последствия этого для здоровья, систем здравоохранения, их кадровых ресурсов и бюджетов являются огромными» (МАСО, 2017). Одним из последствий увеличения продолжительности жизни и доли возрастного населения в популяции считается увеличение числа больных с патологией тазобедренного сустава (ТБС), что является актуальной проблемой современной медицины. Эндопротезирование крупных суставов вследствие дегенеративно-дистрофических, посттравматических, дисметаболических, аутоиммунных поражений костной системы – высокоэффективная и одна из наиболее часто выполняемых хирургических процедур в ортопедии на протяжении последних десятилетий (Learmonth et al., 2007; Singh et al., 2010; Onuoha et al., 2017; Павлов с соавт., 2020; Батанова с соавт., 2020; Liu et al., 2020). Высокая эффективность и совершенствование хирургической техники тотального эндопротезирования при патологии суставов различного генеза определили высокую потребность в проведении данных операций. Это привело в настоящее время

как в РФ, так и во многих странах мира к прогрессирующему росту количества эндопротезирований, что, несмотря на улучшение результатов этого вмешательства, закономерно сопровождается увеличением абсолютного числа инфекционных осложнений. Среди инфекционных осложнений наибольшее значение имеют перипротезные инфекции (ППИ), которые приводят к значительным социально-экономическим затратам, увеличению нагрузки на медицинский персонал и систему здравоохранения в целом, а также физическим, эмоционально-психологическим и материальным затратам конкретных пациентов (Prokopetc et al., 2012; Shaka, Ojemolon, 2020). Ключевую роль в возникновении ППИ играют микроорганизмы, созревающие на поверхностях имплантата, способные формировать биопленку, на которую практически не воздействуют антибиотики и собственные протекторные иммунные механизмы пациента. Наличие чужеродного материала и способность бактерий к созданию защитной биопленки над ним отличает ППИ (как ассоциированную с металлом) от других пленкообразующих инфекций (остеомиелит, периодонтит) и усложняет борьбу с ней. В настоящее время механизмы, посредством которых биопленки сохраняются и уклоняются от иммуно-опосредованного клиренса у иммунокомпетентных пациентов, остаются в значительной степени недостаточно изученными (Самохин с соавт., 2017; Moormeier, Bayles, 2017; Rosteius, 2018; Gupta et al., 2020).

В настоящее время отсутствуют стандартизированные микробиологические процедуры для идентификации патогена при ППИ. Микробиологическая диагностика инфекций, связанных с имплантатом, является сложной задачей из-за (1) наличия в бактериальных биопленках медленно растущих резистентных к антибиотикам микроорганизмов-персистеров; (2) предшествующего лечения антибиотиками; и (3) возможного интраоперационного заражения. Поэтому для выявления ППИ требуется комплексное использование клинических, рентгенологи-

ческих, молекулярно-биологических, культуральных и биохимических методов диагностики. Формирование устойчивости к антибиотикам сапрофитной микрофлоры желудочно-кишечного тракта вследствие «сопутствующего ущерба» антибиотикотерапии, которая ранее не была этиологически значимой для развития инфекционных процессов, в присутствии эндопротеза, независимо от времени его имплантации, становится ведущим фактором при развитии ППИ. Расширение знаний об эволюции бактерий, о механизмах их выживания в биопленках на эндопротезах (металлах), выявление персистентных форм и приспособления для выживания при использовании больших доз антибиотиков, называемого «антибиотикотолерантностью», непременно изменит тактику хирургического лечения (Кирилина с соавт., 2015; Шералиев с соавт., 2019; Павлов с соавт., 2020).

Наблюдаемый рост количества штаммов резистентной микрофлоры при ППИ - метициллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) и метициллин-резистентного *S. epidermidis* (MRSE), а так же ванкомицин-резистентного энтерококка (VRE), значительно осложняет лечение ППИ с одновременным ухудшением его результатов (Shenoy et al., 2016). Полимикробные ППИ особенно затрудняют выбор адекватной антибактериальной терапии и отрицательно влияют на исход лечения (Tay et al., 2016). Перипротезная mix - инфекция встречается в 10–25% случаев, а количество положительных результатов лечения такой инфекции значительно уступает результатам лечения монобактериальной ППИ (Kavolus et al., 2019). Значимая роль мультирезистентной микрофлоры при ППИ привела к формулированию понятия о так называемой «Difficult-To-Treat» инфекции, трудной для лечения смешанной и полирезистентной инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой. Данные о существовании бактерий-персистеров, вероятно, будут являться обоснованием для пересмотра показаний для применения цементных спейсеров с антибиотиками

для лечения ППИ. Кроме того, несмотря на незначительную частоту случаев возникновения ППИ грибковой этиологии, данная инфекция также представляет собой значительную проблему, сопровождающуюся высокой долей неудовлетворительных результатов эндопротезирования из-за сложности своевременной диагностики, обусловленной высокими требованиями к процессу культивирования, особенностей иммунологической реактивности пациентов, подверженных риску возникновения данной инфекции, стертой клинической картины, а также недостаточной эффективности медикаментозной терапии.

Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника имеет немаловажное значение в патогенезе инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов не только хирургического профиля, но и при эндопротезировании суставов (Alverdy et al., 2017; Lederer et al., 2017). Дальнейшее изучение этого феномена, вероятно, позволит уменьшить частоту развития ППИ путём разработки новых методов ее профилактики с учетом возможности транслокации бактериальной микрофлоры, рациональной предоперационной подготовки и более тщательных критериев отбора пациентов для плановой операции эндопротезирования.

Риск развития ППИ, как и других осложнений эндопротезирования, зависит от неизменяемых и изменяемых характеристик пациента, его состояния здоровья, в частности, наличия коморбидной патологии, а также факторов, связанных непосредственно с хирургическим вмешательством. Международные усилия хирургов-ортопедов, эпидемиологов, специалистов, разрабатывающих конструкции эндопротезов,по минимизации риска ППИ привели к значительному уменьшению ее частоты,которая, по данным различных авторов, при тотальном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов относительно низка и составляет от 0,5% до 2,4% случаев при первичном эндопротезировании (Marculescu, 2016; Schwarz, 2019), но может осложнять

до 20% случаев ревизионных эндопротезирований (Wang, 2018; Boddapati, 2018).

Дифференциальная диагностика асептического и септического воспаления перипротезных тканей, являясь ключевым моментом в определении тактики лечения пациентов, и представляет значительные сложности. Поэтому продолжение исследований молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе этих полиэтиологических воспалительных процессов, несомненно, будет способствовать увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с эндопротезами (Saleh, 2014; Shahi, 2015). Подавление местного иммунного ответа вокруг имплантата противодействует усилиям иммунной системы макроорганизма по уничтожению бактерий, позволяя формировать биопленки и ставя под угрозу профилактические меры, принимаемые в операционной. По этим причинам профилактика ППИ должна одновременно сосредоточиваться на следующих целях: (1) выявление пациентов из группы риска; (2) снижение «бактериальной нагрузки» в периоперационном периоде; (3) создание антибактериальной / антибиопленочной среды в месте операции; (4) стимуляция местного иммунного ответа. Конечная противоинфекционная стратегия должна заключаться в оптимальном сочетании всех профилактических подходов в едином «клиническом пакете», неукоснительно применяемом на всех этапах, связанных с имплантацией эндопротезов суставов. «Антиинфекционные» имплантаты могут быть предметом выбора у пациентов с повышенным риском формирования ППИ. Но несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последнее время в экспериментальных и клинических исследованиях, сохраняется большое расхождение между предлагаемыми и клинически реализованными профилактическими стратегиями. Дальнейший прогресс в профилактике ППИ немыслим без твердой приверженности к использованию инструментов повышения качества эндопротезирования в сочетании

с постоянным анализом данных, отражающих эффективность превентивной стратегии в конкретных клинических условиях (Павлов с соавт., 2019; Фёдоров с соавт., 2019; Морозова с соавт., 2019; Батанова с соавт., 2020; Gallo, Nieslanikova, 2020). Поэтому междисциплинарные исследования эпидемиологии, патогенеза, а также своевременная диагностика и лечение инфекций в биопленках комбинацией хирургических, фармакологических и микробиологических методов способны привести к долгосрочному лечебному успеху при эндопротезировании крупных суставов.

В 2017 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала список глобальных приоритетных патогенных микроорганизмов, включающий 12 видов бактерий, отнесенных по степени их устойчивости к антибактериальным лекарственным средствам к критическим, высоким и средним. В этом же году была введена должность главного специалиста по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России по Распоряжению Правительства РФ от 25.09.2017 г. № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.», что подчеркивает исключительную значимость этой проблемы, нашедшей отражение на государственном уровне. Нынешние темпы формирования антибиотикорезистентности бактерий намного превышают скорость создания и выведения на фармакологический рынок новых антибактериальных препаратов, что представляют собой глобальную проблему здравоохранения.

Диагностика, идентификация возбудителя, выбор хирургической тактики и эффективной медикаментозной коррекции являются ключевыми моментами в лечении перипротезной инфекции, которое представляет собой значительную проблему из-за отсутствия стандартизированных алгоритмов и руководств, особенно в случае ППИ с отрицательным посевом раневого отде-

ляемого. Разрабатываемые и планируемые в настоящее время к принятию в РФ «Клинические рекомендации по лечению ППИ» должны привести к формированию единых подходов к тактике лечения как среди хирургов, так и среди травматологов – ортопедов, при этом мнения клинических эпидемиологов, выраженное в клинических рекомендациях от 2018 г. по лечению инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) также должно учитываться (Брико с соавт., 2018). Основываясь на рекомендациях Итальянской ассоциации клинических микробиологов (AMCLI), с целью обеспечения стандартизированного подхода к основным микробиологическим методам лечения инфекций, связанных с имплантатами, а также содействия междисциплинарному сотрудничеству между клиницистами и микробиологами, Всемирная ассоциация борьбы с инфекциями в ортопедии и травматологии подготовила проект документа, который включает руководство по основным принципам отбора и обработки образцов инфекций, связанных с имплантатом, на основе наиболее актуальной современной литературы. Эти процедуры описывают основные микробиологические подходы, включая методики отбора проб и обработки для диагностической оценки и подтверждения инфекций, связанных с имплантатами. Рассматриваются также методы удаления биопленки, время инкубации патогенов и роль молекулярных подходов в идентификации возбудителя (Drago et al., 2019).

Таким образом, снижение риска развития и своевременная дифференциальная диагностика ППИ при эндопротезировании крупных суставов является неотъемлемой частью процесса достижения благоприятного исхода операции, восстановления функционального и анатомического дефицита конечности, улучшения качества и продолжительности жизни больных с патологией суставов. Хорошая осведомленность специалистов о возможных особенностях идентификации микроорганизмов, ограниченной диагностической значимости некоторых биомаркеров

ППИ, многопрофильная командная работа хирургов-ортопедов в сотрудничестве с микробиологами, врачами клинической и лабораторной диагностикибудет оказывать синергетический эффект на улучшение результатов лечения ППИ.

В данной монографии коллектив авторов предпринял попытку систематизировать, проанализировать и представить данные современной российской и зарубежной литературы, а также результаты собственных исследований об особенностях этиологии и патогенеза, а также методах диагностики перипротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов на основании клинических, микробиологических и биохимических характеристик данного инфекционного процесса.

ГЛАВА I

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ СУСТАВОВ

С момента возникновения идеи имплантации эндопротезов при патологии суставов исследователями и хирургами-ортопедами последовательно решались вопросы, связанные с технологией изготовления протезов, с использованием различных материалов и их комбинаций, с разработкой и совершенствованием методов имплантации эндопротезов, но даже после весьма успешно проведенных операций, они сталкивались с проблемой возникновения послеоперационных инфекционных осложнений, которые в ряде случаев не только сводили к минимуму все усилия врачей по восстановлению функционального дефицита конечности, но и наносили значительный ущерб здоровью пациента.

Поскольку первые шаги исследователей в области эндопротезирования пришлись на 50–60 годы XX столетия, что совпало с первым опытом эффективного использования антибиотиков, результаты лечения инфекционных осложнений при эндопротезировании уже в то время показали всю сложность и многогранность их этиологии и патогенеза.

В 1969 году в Британском журнале хирургии J. Charnley с соавт., считающимся в то время лидером по проведению эндопротезирования ТБС, в статье «Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room» сообщил о послеоперационных инфекционных осложнениях после тотального эндопротезирования. Основной причиной этих инфекционных осложнений J. Charnley считал непосредственно состояние операционной (Charnley, Eftekhar, 1969). В 1972 г R.C. Todd с соавт., опубликовали в своей статье опыт применения протезов и указали на то, что из 352 прооперированых пациентов, после контрольного осмотра у 17 (5,3%) констатировано развитие глубокой инфекции (Todd et al., 1972). Анализируя данные о контаминации операционных ран, J. Charnley развивал идею профилактики инфекционных осложнений путем подачи ламинированых потоков воздуха, изоляции операционной, и стерилизации воздуха (Charnley, 1972). В последующем его идею поддержали H. Laufman (1973) и D.K. Collis с соавт., который в 1976 в статье «Total hip replacement with out deep infection in a standard operating room» указывает на исследование случаев инфекционных осложнений эндопротезирований, проведенный одним хирургом в стандартной операционной – «..один хирург и одна операционная, с соблюдением правил асептики» при котором в результате из 298 проведенных операций, поверхностное нагноение отмечено только в одном случае. Следует отметить, что все пациенты получали антибиотики с профилактической целью, а если учитывать отсутствие в то время явления резистентности как такового, то данная стратегия и привела к столь благоприятным результатам (Laufman, 1973; Collis, Steinhaus 1976). В 1973 В Bergström с соавт., опубликовали в статье «Infection safter total hip arthroplasty» опыт лечения инфекционных осложнений, в котором излагались обще-хирургические подходы к лечению инфекционных осложнений после эндопротезирования (Bergström et al., 1973). В 1975 г. M. B. Coventry статье «Treatment of infections

occurring in total hip surgery» опубликовал описал хронологию возникновения инфекций после тотального эндопротезирования ТБС и классифицировал их. Автор выделил три вида инфекционных осложнений, возникающих через различные промежутки времени после операции, которые включали: (1) острую послеоперационную инфекцию с молниеносным течением, либо послеоперационную инфицированную гематому или с нагноением (2) вялотекущую отсроченную инфекцию, часто с хроническим течением; (3) гематогенную инфекцию. Методы лечения каждого из этого вида были представлены вместе с обоснованием такого лечения (Coventry, 1975). Данная классификация ППИ, была актуальна в течение 45 лет до появления в 2019 классификации Li, базирующейся на признаке зрелости биопленки. P. D. Wilson сформулировал требования к тщательной предоперационной подготовке, с особым вниманием к интраоперационному соблюдению правил асептики, с адекватной предоперационной, интраоперационной и послеоперационной антибиотикопрофилактикой для контроля за потенциальными эндогенными контаминатами. Автор также сформулировал противопоказания к эндопротезированию, а именно наличие в анамнезе инфекции тазобедренного сустава, но указал, что действие этих правил может быть приостановлено в определенных особых ситуациях при условии, что пациент готов участвовать в сложной и продолжительной программе лечения и полностью осознает связанные с этим особые риски (Wilson et al., 1975). Это и на сегодняшний день является важным фактором для принятия решения о проведении операции.

По мере накопления опыта эндопротезирования ТБС в 1976 г. R. Poss с соавт описал различия в исходах эндопротезирования в разных клинических группах, в частности у больных ревматоидным артритом. R. Poss так же указал на отсутствие различий частоты развития ППИ (Poss et al., 1976). В 2013 году его данные подтвердил J.R. Danoff с соавт., но указал особенности осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, такие как интра-

операционные переломы, трудности с анестезией и неправильное расположение компонентов протеза в дополнение к осложнениям, которые были предсказуемы из-за вовлечения нескольких суставов и системного патологического процесса (Danoff et al., 2013). К 1978 году появились сообщения об неэффективности медикаментозного лечения инфекции после эндопротезирования. T.H. Mallory в статье «Excision arthroplasty with delayed wound closure for the infected total hip replacement» показал, что методы лечения инфекций при тотальном эндопротезировании ТБС варьируют от использования антибиотиков с повторной имплантацией до полного удаления протеза. Последний вариант, по его мнению, показан был при сепсисе после тотального эндопротезирования ТБС, причиной которого были грамотрицательные микроорганизмы.

Пособие выполнялось в варианте резекционной артропластики по Girdlestone, с отсроченным закрытием раны. Таким образом, хирургический подход лечения гнойных ран с использованием вторичной хирургической обработки реализовывался в полном объеме, что остаётся актуальным и по сегодняшний день. Авторы утверждали, что диагностика инфекции после эндопротезирования ТБС, особенно характеризующейся наличием грамотрицательных микроорганизмов, требует радикальных методов лечения. Разумной альтернативой является резекционная артропластика с отсроченным закрытием раны. Спустя 38 лет после этой публикации в 2016 г. T. Winkler с соавторами рекомендуют при проблемных “Difficult-to-treat” (DTT) возбудителях, в связи с опасностью колонизации, следует по возможности избегать применения спейсеров. Далее, ссылаясь на особенности течения раневой инфекции, указывает, что при персистирующей ППИ, вызванной DTT-возбудителями, может быть показано трехэтапное лечение, так как для эффективной эрадикации указанных патогенов основным фактором является дополнительный интервал времени без спейсера. Таким образом, после периода

широкого использования спейсоров приходит понимание, что в некоторых случаях следует от них отказаться (Winkler et al., 2016). Еще в 1999 г. группа авторов из клиники Mayo опубликовали статью с результами лечения ППИ, в которой они пришли к выводу, что удаление протеза и отсроченная реимплантационная артропластика является эффективным методом лечения для снижения частоты инфекции, вызванной *S. aureus*, при условии отсутствия признаков инфекции во время реэндопротезирования (Brandt et al., 1999).

Данные о вероятности гематогенного инфицирования протезов, полученные в конце 80 годов 20 века, остаются актуальными до настоящего времени. Однако сейчас, благодаря полученным новым знаниям о транзиторной бактериемии и микробной транслокации, вместо антибиотиков предлагается использование пробиотиков и бактериофагов для профилактики инфицирования эндопротезов (Козлов, Голуб, 2019).

Аббревиатура «PJIs», которой обозначают перипротезную инфекцию, появилась в англоязычной литературе с 1999 г., когда Brandt с соавторами опубликовал материал о перипротезной инфекции стафилококковой этиологии в статье «Staphylococcus aureus prosthetic joint infections (PJIs)» (Brandt et al., 1999). Понятие «микробная биопленка», которое сейчас широко используется и ассоциируется с перипротезной инфекцией было введено в лексику травматологов-ортопедов микробиологом J. W. Costerton в статье «Over view of microbial biofilms» в 1995 г (Costerton, 1995). Данные термины стали широко использоваться в современной отечественной и зарубежной литературах, посвященной перипротезной инфекции.

Таким образом, основные характеристики и терминология перипротезной инфекции были сформулированы в конце XX века, и некоторые из них остаются актуальными в настоящее время и разработанные ранее стратегии в лечении ППИ оказались вновь востребованными, в связи со значительным исчерпанием ресурсов антибактериальной терапии.

ГЛАВА II

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

2.1. Эндопротезирование крупных суставов – эффективный способ восстановления функции конечности

Эндопротезирование суставов является наиболее эффективным методом лечения при различной патологии крупных суставов, такой как дегенеративно-дистрофические заболевания, травмы проксимального отдела бедренной кости и вертлужной впадины и их последствия, дисметаболических, аутоиммунных поражений костной системы,сопровождающейся необратимыми нарушениями их функции и одна из наиболее часто выполняемых хирургических процедур в ортопедии на протяжении последних десятилетий. Эффективное купирование болевого синдрома, восстановление функции сустава и опороспособности конечности с коротким реабилитационным периодом, ранняя мобильность пациента после эндопротезирования – важные параметры выздоровления, которые влияют на все аспекты его повседневной жизни (Learmonth et al., 2007; Singh et al., 2010; Onuoha et al.,

2017; Liu et al., 2020; Palmer, 2020; Павлов с соавт., 2018, 2019; Кирилина с соавт., 2018).

Увеличение числа больных с патологией тазобедренного (ТБС) и коленного (КС) суставов является актуальной проблемой современной медицины, которая обусловлена увеличением доли возрастного населения в популяции, числа больных с нарушениями углеводного и липидного обмена в большинстве экономически развитых стран мира (Pearson, Lieberman, 2004; Nemes et al., 2014; Shaka, Ojemolon, 2020). Эндопротезирование ТБС и КС являсь высокоэффективным методом лечения патологии сустава (Prokopetc et al., 2012) и входит в разряд самых сложных операций, занимая одно из первых мест по объему вмешательства, величине кровопотери, частоте развития общих и местных осложнений. Тотальное эндопротезирование ТБС в конечном итоге приводит к улучшению качества жизни пациента (Cardenas-Nylander et al., 2016), и количество этих операций постоянно увеличивается. Согласно систематическому обзору и метаанализу данных, выживаемость имплантатов через 15 лет после эндопротезирования ТБС оценивается почти в 90% (Evans et al., 2019). За длительную практику эндопротезирования были разработаны, описаны и модифицированы разными авторами минимально инвазивные методы проведения операции для улучшения результатов лечения (Ait Mokhtar et al., 2020; Ramadanov et al., 2020).

Результаты эффективности эндопротезирования суставов определяются несколькими различными способами, включая оценку смертности (Hunt et al., 2014) и показатели заболеваемости после операции, функциональное восстановление опороспособности конечности и удовлетворенность результатом, регистрируемые в виде баллов, сообщаемых пациентом(шкала Харриса, оксфордская шкала SF 36) (Judge et al., 2012), способами фиксации протеза (цементный/бесцементный),от которого напрямую зависит частота расшатывания компонентов протеза, что ведет к повторной операции (NJR, 2015; Kandala et al., 2015).

Причинами для повторных операций в ряде случаев могут стать неблагоприятные процессы, протекающие локально по типу тканевых реакции на материалы, используемые в имплантатах, которые влияют на здоровье пациентов и снижают качество их жизни. Это можно продемонстрировать на примере выживаемости имплантатов тазобедренного сустава с парой трения металл-металл и головками сверхбольшого диаметра. Так, Даниляк с соавторами описал результаты эндопротезирования ТБС эндопротезом типа «ASR XL – Corail» и отметил высокую частоту развития асептических осложнений в виде металлогранулем, как результат патологических изменений окружающих мягких тканей, связанных с неблагоприятными реакциями на продукты износа материалов и в конечном итоге приводящих к расшатыванию компонентов протеза, что ранее называлось в русскоязычной литературе нестабильностью эндопротеза (Даниляк с соавт., 2015).

Современные пары трения эндопротезов состоят в основном из металлической компоненты (как правило, на основе кобальта литейных сплавов Co28Cr6Mo, сплавов ASTM F799 и ASTM 1537, ISO 5832) в сочетании с другой компонентой из синтетического полимера (в большинстве случаев разновидности ультравысокомолекулярного полиэтилена) или из различных типов облученного полиэтилена. Помимо пары трения металл\полиэтилен разработаны и другие типы пар трения (керамика/полиэтилен, керамика/прошитые и обогащенные витамином Е полиэтилены, керамика/керамика) для того, чтобы продлить срок службы эндопротезов путем предотвращения расшатывания имплантата из-за остеолизиса, в основном вызванного частицами износа в трибологических парах трения полиэтилен/металл, метал/метал, одного или обоих компонентов протеза (Willert et al., 1978).

Неблагоприятные местные тканевые реакции (Adverse Local Tissue Reactions - ALTRs) – одна из основных причин нарушения функционирования имплантата бедра. Клинически основными

симптомами ALTR являются боль и отек. Местные реакции могут вызывать обширное разрушение окружающих тканей, что усложняет прогноз дальнейших клинических решений. Местные тканевые реакции развивались приблизительно у 10% пациентов с имплантатами тазобедренного сустава с парой трения «металл-металл» (MoM), которые в настоящее время не применяются, а также у немного меньшего, но тоже весьма значительного числа пациентов с эндопротезами с парой трения «металл-полиэтилен» (MoP), которые наиболее часто использовались при эндопротезировании. Так, например, продукты износа пары трения металл/металл индуцируют ALTRs, которые ведут к массивному разрушению тканей вокруг имплантата, создают благоприятные условия для роста и распространения бактериальной флоры. Систематический исследовательский обзор, сделанный Hosman с соавт., позволил выявить, что частицы металла, высвобождающиеся из-за использования пар трения MoM, значительно повышают потенциальный риск ППИ (Hosman et al., 2010). Необходимо отметить, что в ряде случаев, на основании схожести макроскопической картины, металлогранулемы принимали за активный воспалительный процесс, что приводило к гипердиагностике ППИ. К 2010 г. появилось значительное количество публикаций о неприемлемо высоком проценте ревизий подобных систем (AOA, 2010). Отрицательные результаты бактериологических исследований связывались, прежде всего, с ALTRs на продукты износа металлов, проявляющимися накоплением экссудата, остеолизом, некрозом мышц или псевдоопухолями (Glyn-Jones, 2009; Wynn-Jones et al., 2011). Проникновение частиц кобальта и хрома в перипротезные ткани, резкое повышение их содержания в плазме крови, моче и удаленных органах приводило к кардиомиопатии, сопровождалось нейротоксичностью, дисфункцией щитовидной железы (Delaunay et al., 2010; Hart et al., 2011; Charette et al., 2017; Nicolli et al., 2020), что, однако не было подтверждено другими исследователями (Bala et al., 2016; Goodnough et al.,

2018), а также не увеличивало риск канцерогенеза (Ekman et al., 2018; Hunt et al., 2018), но сопровождалось развитием почечной недостаточности с частотой от 1,2% в 1-й год после имплантации и до 6.5% случаев к 9-му году (Contreras et al., 2019).

Хотя высвобождение металла из имплантатов считается основной причиной данных реакций, ряд других возможных механизмов являются предметом текущих исследований многих авторов. Сплавы, используемые в имплантатах ТБС, считаются биосовместимыми и в статических условиях не подвергаются коррозии во внутренней среде организма человека. Но, как правило, этого не происходит. Например, при имплантированном эндопротезе тазобедренного сустава при массе большой головки 385 г. под впадину 56 размера в паре трения металл\металл трудно избежать вращения на конусе бедренного компонента, и возникающая за счет вращения головки коррозия будет стимулировать тканевые реакции. На основе этого было показано, что механическая коррозия протеза все же сопровождается в ряде случаев выделением металлических частиц в жидкости организма (Cooper et al., 2013). Одна из общепринятых точек зрения по этому вопросу заключается в том, что взаимодействия между различными видами металлов и клетками организма вызывают развитие замедленной реакции гиперчувствительности IV типа, ведущей к ALTR. Однако клеточные (лимфоцитарные) иммунные реакции не всегда наблюдаются при индукции ALTR. Другим возможным механизмом является повреждение клеток, вызванное ионами металлов, способное запускать секрецию цитокинов и воспалительную реакцию, наблюдаемое при ALTR. В условиях воспаления у некоторых пациентов может развиться и гиперчувствительность, которая ассоциирована с неудовлетворительными результатами протезирования. Весь спектр иммунологических изменений на локальном и системном уровне, вызванный высвобождением частиц пар трения протеза, не изучен полностью до настоящего времени. Однако появляется всё больше указаний на то, что всё-таки возникают значительные

нарушения, которые изменяют локальные и системные иммунные механизмы и приводят к состоянию относительной иммунной недостаточности. Опасность развития ALTR оказала значительное влияние на совершенствование технологии разработки имплантатов бедра, что в перспективе может улучшить исходы эндопротезирования (Almousa et al., 2013; Eltit et al., 2019; Zink, McGrory, 2020; Рожнова с соавт., 2015).

Полагают, что высвобождение ионов металла из имплантата влияет на частоту возникновения ППИ с клиническими проявлениями. По всей вероятности, пары трения эндопротеза являются главным источником ионов металла (особенно в имплантатах MoM), а нарушение совместимости компонентов протеза головка-бедренный компонент (например, сталь\кобальт-хром) в конусных соединениях в возникновении ППИ было много лет назад также доказано. Компоненты конуса склонны к щелевой коррозии, в частности, под высокой нагрузкой от крутящего момента, которая возникает, как указано выше, в случае импользования крупных размеров головок протеза (Virtanen et al., 2008). Свободные ионы металла активируют профессиональные антиген-презентирующие клетки (АПК), что приводит к увеличению экспрессии пептидов главного комплекса гистосовместимости (MHC) и ко-стимулирующих молекул на их поверхности. Однако результат иммунного ответа зависит от того, на какой тип Т-клеточных рецепторов влияют эти ко-стимулирующие молекулы. Результатом иммунной дисфункции является повышение риска развития инфекции (Gibon et al., 2013). В исследовании Требше с соавторами также была установлена более высокая вероятность инфицирования имплантатов с парами трения, содержащими металлическую компоненту, чем у имплантатов с парами трения керамика/ керамика или керамика/полиэтилен, в которых не высвобождаются ионы металла, а только частицы полиэтилена вследствие минимального линейного и объемного износов полиэтилена, и при этом имеется лишь только мини-

мальное высвобождение ионов металла из конусного соединения модульных конструкций протезов (Требше с соавт., 2014).

Таким образом, неблагоприятные местные тканевые реакции клеток иммунной системы на компоненты эндопротеза в ряде случаев создают предпосылки для развития инфекционного процесса в перипротезных тканях.

2.2. Основные виды осложнений эндопротезирования

В настоящее время известен широкий перечень осложнений, как местных, так и возникающих на уровне целостного организма, после операции эндопротезирования. Протезирование ТБС, как и любое хирургическое вмешательство, сопровождается локальными и системными изменениями иммунологического статуса и показателей маркеров воспаления в раннем послеоперационном периоде, протекающем даже без признаков развития ППИ. В частности, наблюдают увеличение продукции ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, С3а компонента комплемента, D-димера, скорости седиментации эритроцитов (СОЭ), снижение продукции ИЛ-10 (Clementsen et al., 2006; Lindholm et al., 2012; Hawley et al., 2019; Гольдина с соавт., 2015). Было установлено, что в норме, после операции первичного эндопротезирования, не сопровождавшейся развитием осложнений, уровень IL-6 в сыворотке достигает максимума через 48 ч после операции. Затем уровень IL-6 снижается через 3 дня после операции и возвращается к исходному значению через 2 недели. Другой маркер воспаления, С-реактивный белок (СРБ) достигает пика через 3 дня после операции. Через 2 недели уровень СРБ также снижается до нормальных значений, не отличаясь существенно от исходного уровня у конкретного пациента (Huang et al., 2020). Согласно результатам другого исследования, при нормальном течении послеоперационного периода уровень СОЭ повышался с 1-х суток после операции и достигал пикового

уровня 45 мм/ч на 5-е сутки после операции. Повышение сохранялось до 6-й недели после операции. Уровень СРБ повышался с 1-го дня после операции и достигал пикового значения 10 мг/дл между 2 и 3 сутками послеоперационного периода. Уровень СРБ снижался до нормальных показателей примерно на 2-й неделе послеоперационного периода. Уровень D-димера резко повышался и достигал пика в 4,5 мкг/дл на 1-е сутки после операции. Но уже на 2-е сутки его значения снижались и возвращались к исходным величинам. После этого уровень данного маркера снова медленно повышался и достигал второго пика на 2 неделе после операции, то есть в раннем послеоперационном периоде уровень D-димера повышался и падал быстрее, чем СОЭ и СРБ (Lee et al., 2018).

Косвенным показателем наличия осложнений в послеоперационном периоде считается длительность пребывания в стационаре. Так, среди 938 пациентов с эндопротезами ТБС и 725 пациентов с эндопротезами КС, по данным многомерного анализа, длительность госпитализации увеличивалась с возрастом, была выше на 13% у женщин, по сравнению с мужчинами, на 39% у пациентов с сахарным диабетом. Факторами риска 30-дневной повторной госпитализации были мужской пол и ожирение (Roger et al., 2019).

Среди факторов риска возникновения осложнений эндопротезирования выделяют имплантат-ассоциированные и пациент-ассоциированные, изменяемые и неизменяемые. Среди пациент-ассоциированных факторов, курение, как изменяемый фактор риска, было связано со значительно повышенным риском асептического расшатывания протеза, глубокой инфекции и ревизий по всем причинам после эндопротезирования ТБС, но курение не коррелировало с риском вывиха имплантата или продолжительностью пребывания в стационаре после операции (Teng et al., 2015). Эти результаты были подтверждены и данными более поздних исследований. Так, хотя частота неудач эндопротезирования, повторных артроскопических операций и осложнений статистически не различалась между группами курящих и некурящих пациентов, курение было связано

с большим количеством общесоматических медицинских осложнений – после эндопротезирования ТБС у курильщиков был повышенный риск инфекции нижних дыхательных путей и инфаркта миокарда по сравнению с некурящими и бывшими курильщиками, более частым применением анальгезии и повышением уровня смертности. Причем большинство неблагоприятных исходов эндопротезирования было уменьшено у бывших курильщиков, поэтому перед заменой сустава следует рекомендовать пациенту отказаться от курения (Lall et al., 2019; Matharu et al., 2019).

Наиболее значимым осложнением эндопротезирования системного характера, сопровождающимся высокой летальностью, считают венозную тромбоэмболию (Kawano et al., 2020). Не стоит пренебрегать в диагностическом поиске при синдроме лихорадки, таким достаточно специфическим осложнением для серечно-сосудистой системы, как инфекционный эндокардит в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования ТБС, вследствии транзиторных бактеремий (Пронских с соавт., 2015).

С целью выявления потенциальных прогностических факторов неблагоприятного исхода у пациентов с ППИ, перенесших двухэтапное эндопротезирование, было проведено исследование, в которое были включены пациенты, наблюдаемые в течение 5-летнего периода (2009–2013). Излечение определялось исчезновением инфекции после 96-недельного периода наблюдения. Благоприятный исход был достигнут у 102 из 122 пациентов (84%). После проведения многофакторного статистического анализа авторы установили, что обнаружение грамположительных бактерий в биоптатах, в отличие от грамотрицательных, использование пероральной антибактериальной терапии и отсутствие известных сопутствующих заболеваний были связаны с более благоприятным исходом ППИ. Следовательно, частота неудач эндопротезирования может быть уменьшена с помощью более строгих критериев отбора пациентов для эндопротезирования, а так же соответствующей тактики лечения (Ascione, 2017).

2.3. Локальные осложнения эндопротезирования

Локальные осложнения, как причины ревизии эндопротеза, по данным Makela K.T., с соавт., представлены асептическим расшатыванием эндопротеза (36,2-53,3%), перипротезной инфекцией (ППИ) (6,6-15,6%), дислокацией протеза (19,3-28,5%), изолированным болевым синдромом (0,6-3,6%), парапротезным переломом бедренной кости (4,0-8,2%), другими причинами (1,9-7,0%) (Makela et al., 2014). Среди причин локальных осложнений, наиболее значимыми являются относительно молодой возраст больных (моложе 60 лет) (Hailer et al., 2010; NJR, 2015), отягощенный коморбидный фон больного, например, более высокий риск локальных осложнений отмечается у больных ревматоидным артритом, по сравнению со страдающими остеоартрозом (Taylor-Williams, 2010; Richardson et al., 2019). Бесцементный и гибридный способ фиксации протеза (Hailer et al., 2010; Hooper et al., 2009), относительно большие (≥28 мм) размеры головки бедренного компонента эндопротеза (Kawanabe et al., 2005), недостаточный объем операционной раны (Paterson et al., 2010), особенность оперативного доступа (Сазон-Ярошевич, 1954; Yang et al., 2012; Flick et al., 2020) также считаются предрасполагающими факторами развития послеоперационных осложнений.

При исследовании отдаленных клинических и рентгенологических результатов эндопротезирования с использованием двух конструкций бедренного компонента протеза, таких как дистально-цилиндрическго (DC) и дистально-конического (DT) было показано, что лучшие клинические результаты были получены у протезов с DT бедренным компонентом, чем с DC, независимо от эквивалентной скорости износа полиэтилена для этих двух конструкций. Авторы делают вывод о том, что форма бедренного компонента DC может увеличить риск асептического расшатывания (Okutani et al., 2018).

Недавно проведенными исследованиями осложнений эндопротезирования было установлено, что после тотального замещения

ТБС эндопротезом 39,7% пациентов испытали хотя бы одно серьезное (9,5%) или незначительное (34,0%) нежелательные явления в течение 6 месяцев после операции. Наиболее частыми незначительными нежелательными явлениями были скованность движений (8,8%) и боль в оперированной конечности (5,5%), тогда как наиболее частыми серьезными осложнениями были повторная госпитализация (3,9%) и повторная операция (2,0%), связанная с предшествующим эндопротезированием. Наиболее частыми причинами повторной госпитализации были ППИ (1,5%), дислокация эндопротеза (0,5%) и тромбоэмболия легочной артерии (0,2%), а наиболее частыми причинами повторной операции были ППИ без удаления эндопротеза (0,7%), ППИ, требующие удаления протеза (0,4%), и дислокация эндопротеза (0,3%). Послеоперационная летальность составила 0,2% (Heo, 2020).

2.3.1. Асептическое расшатывание компонентов

Асептическое расшатывание компонентов эндопротеза и перипротезная инфекция – две основные причины повторной операции после первичной тотальной замены ТБС (Garellick G., et al., 2014). Это состояния, при которых развиваются неблагоприятные воспалительные и иммунные реакции в перипротезных тканях. Считается, что асептическое расшатывание является результатом местной иммунной реакции на инородное тело, при котором моноциты / макрофаги распознают и фагоцитируют компоненты имплантата, например, полиэтилена. Септическое воспаление вокруг импланта в отличие от асептического расшатывания объясняется взаимодействием организма-хозяина и микробных клеток, при которой моноциты/макрофаги и нейтрофилы выполняют важную роль в борьбе с бактериальной инфекцией.

Моноциты/макрофаги и нейтрофилы являются основными типами клеток, ответственными за врожденный иммунитет. Были идентифицированы различные медиаторы, которые связаны с

физиологической и патологической ролью асептического и/или септического воспаления вокруг имплантатов. Однако точные механизмы формирования асептического или инфицированного расшатывания эндопротеза окончательно не выяснены (Takagi, et al., 2017; Ort, et al., 2019; Cheng, et al., 2020). Несмотря на то, что «асептические» и «септические» воспалительные реакции детально описаны в современной литературе, представлен значительный массив клинических и экспериментальных данных и применяемых диагностических методов, сходства и различия этих двух процессов до настоящего времени изучены недостаточно. Дифференциальная диагностика асептического и септического воспаления перипротезных тканей – ключевой момент в определении тактики лечения данных пациентов, и представляет значительные сложности. Поэтому продолжение исследований молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе этих сложных воспалительных процессов, несомненно, будет способствовать увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с эндопротезами (Saleh, 2014; Shahi, 2015).

2.3.2. Перипротезная инфекция в структуре послеоперационных осложнений первичного эндопротезирования

Среди многих осложнений эндопротезирования суставов наиболее катастрофическим является перипротезная инфекция (Phillips, 2006; Kurtz, 2016; Павлов с соавт., 2019). Возникновение бактериальной инфекции в ортопедической хирургии представляет собой серьезную медико-социальную проблему, так как оказывает крайне негативное влияние на физические, эмоциональные, социальные-экономические и психологические показатели жизни пациента, и даже продолжительность жизни (Lum et al., 2018). ППИ приводит к разрушительной воспалительной реакции, в частности, локализованному разрушению тканей и деградации

костей. Понимание этих последствий инфекционных осложнений имеет первостепенное значение, поскольку подавление воспаления и предотвращение разрушения костей может быть разумным альтернативным лечебным вариантом в случаях, когда искоренить инфекцию не удается (Wagner, 2017).

Хотя международные усилия по минимизации риска ППИ привели к значительному уменьшению ее частоты, которая, по данным различных авторов, при тотальном эндопротезировании ТБС и КС относительно низка и составляет от 0,5% до 2,4% первичных операций эндопротезирования (Kurtz et al., 2012; Marculescu, 2016; Schwarz, 2019), но может осложнить до 20% ревизионных эндопротезирований (Wang, 2018; Boddapati, 2018), ППИ считается в настоящее время одним из наиболее опасных осложнений тотального эндопротезирования как для пациента, так и для хирурга, поскольку ее возникновение может привести к постоянному функциональному дефициту конечности требующим зачастую сложной эксплантации протеза, лечения антибиотиками и повторной имплантации и даже создавать угрозу жизни для пациента в наиболее экстремальных ситуациях (Zmistowski et al., 2013; Shahi, Parvizi, 2015). ППИ является одной из основных причин несостоятельности эндопротеза, поэтому ее предотвращение и ранняя диагностика являются значимыми факторами восстановления функции сустава. Кроме того, почти 26% пациентов с ППИ, требующих дополнительных вмешательств, умирают в течение 5 лет после первоначальной операции (Zmistowski, 2013). Благодаря значительному улучшению характеристик износа и конструкции имплантатов ТБС и КС инфекция перипротезных тканей вытеснила традиционные осложнения, такие как асептическое расшатывание и износ имплантата, с которыми сталкивались хирурги и пациенты при эндопротезировании ранее.

В то же время тщательные статистические исследования, например, результаты «Проекта улучшения хирургической помощи», продемонстрировали, что уровень инфицирования при пла-

новой хирургии не может быть снижен менее, чем 1-2%, а следовательно определенное стандартизированное количество случаев перипротезных инфекций в год может быть, и оно должно быть ожидаемо. С позиции эпидемиологов, при определенном количестве операций соответствующее количество инфекционных осложнений обязано свершится, но не более ожидаемого количества (Stulberg, 2010; Cram, 2012; Прохоренко с соавт., 2014).

Лечение ППИ также представляет собой значительную проблему из-за отсутствия стандартизированных алгоритмов, не смотря на наличие рекомендаций лечения ППИ, особенно в случае ППИ с отрицательным посевом раневого отделяемого. Планируемые к принятию в РФ клинические рекомендации по лечению имлант-ассоциированой инфекции (ППИ) должны привести к единым подходам как среди хирургов, так и среди травматологов-ортопедов, при этом мнения клинических эпидемиологов, выраженное в клинических рекомендациях от 2018 г. по лечению инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) должно учитываться, чтоб избежать различных спорных вопросов при судебных разбирательствах (Брико с соавт., 2018).

Международная консенсусная встреча по перипротезной инфекции, состоявшаяся в Филадельфии, США, в 2013 г. под руководством профессора J. Parvizi (Rotman Institute, Philadelfia) и профессора T.Gerke (клиника эндопротезирования Helios, Hamburg) представила обзор современного уровня знаний в области ППИ суставов, но, к сожалению, не привела к внедрению новых и более эффективных хирургических и фармакологических концепций лечения. Таким образом по-прежнему отсутствует четкая концепция лечения ППИ, которая позволила бы достичь долгосрочного показателя эффективности лечения >90% (отсутствие инфекции и болей в сочетании с хорошим функционированием протезированного сустава).

В настоящее время уже не вызывает сомнений факт, высказанный несколько десятилетий назад, что способность перипротез-

ных тканей бороться с возбудителями инфекций ограничена, если во время вмешательства они попадут в рану, особенно в тех случаях, когда там имеется инородное тело, которым является эндопротез (Zimmerli et al., 1984). Адгезия биомолекул (например, протеинов) а также клеточных элементов – бактерий или собственных клеток организма на поверхности биоматериалов очень важна для характера поведения биоматериала во внутренних средах живого организма (Chehroudi et al., 2010; Brunette, 2001; Darouiche et al., 1997). Еще много лет назад была выдвинута гипотеза о том, что быстрая и высокая степень адгезии бактерий в сочетании с низкой способностью к прилипанию собственных клеток организма может привести к развитию инфекций, индуцированных имплантатами (Race for the Surface) (Gristina et al., 1988-1989).

Инфицирование эндопротеза может происходить тремя путями: во-первых, в периоперационном периоде, чаще всего через интраоперационную инокуляцию; во-вторых, гематогенно, в любое время после имплантации, из разных органов и систем, например в результате инфекции дыхательных или мочевыводящих путей, кожных инфекций; и в-третьих, в результате контакта,например, с инфицированными мягкими тканями, а также после ранее перенесенного септического артрита или остеомиелита (Corvec et al., 2012). Клиническая манифестная инфекция вокруг имплантата возникает в том случае, когда численность и вирулентность микроорганизмов «выигрывают сражение» с защитными иммунологическими механизмами организма. В результате в большинстве случаев образуется бактериальная биопленка, защищающая возбудителей инфекций за счет своей внеклеточной полимерной субстанции от фагоцитоза, воздействия системы комплемента и антибиотиков (Donlan, 2005). Биопленки – сложное сообщество микроорганизмов, встроенных во внеклеточный матрикс, образующийся на поверхностях протеза. Этапы образования и развития биопленки делятся на 4 фазы, а именно адгезия, пролиферация, созревание биопленок и дисперсия бактериальных клеток. Бактерии

прилипает к инородному телу, что является первым шагом, формирования инфекции, связанной с биопленкой. Материалы ортопедических имплантатов (такие как титан, керамика, гидроксиапатит и полиэтилен) легко колонизируются бактериями. Раннюю (незрелую) биопленку можно удалить без удаления протеза, если симптомы сохраняются менее 3 недель (гематогенные) или инфекция проявляется менее чем через 4 недели после операции (периоперационная). Другие процедуры определяются как хронические ППИ, и имплантат необходимо заменить из-за образования уже зрелой бактериальной биопленки (Corvec et al., 2012).

Наличие чужеродного материала и склонность бактерий к созданию защитной биопленки над ним – то, что отличает ППИ от других инфекций и усложняет борьбу с ней, а сочетание перипротезных инфекций протезов клапанов сердца и эндопротезов суставов уже в настоящее время не является казуистикой.

В настоящее время механизмы, посредством которых биопленки сохраняются и уклоняются от иммуно-опосредованного клиренса у иммунокомпетентных пациентов, остаются в значительной степени недостаточно изученными, на подробном описании современных данных по этой проблеме мы остановимся ниже. При попытке охарактеризовать фенотип лейкоцитов в инфильтрированных перипротезных тканях и экспрессию медиаторов воспаления у пациентов с ППИ по сравнению с таковыми с асептическим расшатыванием было выявлено, что CD33 + HLA-DR-CD66b + CD14-/миелоидные супрессорные клетки с низким содержанием гранулоцитов (G-MDSC) были преобладающей популяцией лейкоцитов в тканях при ППИ, в отличие от асептических. G-MDSC ингибировали пролиферацию Т-клеток, что совпадало с уменьшением количества Т-клеток в тканях при ППИ по сравнению с асептическими тканями. Локальная экспрессия генов *IL-10, IL-6* и *CXCL1* была значительно повышена при ППИ. Известно, что данные медиаторы участвуют в реализации ингибирующей активности, экспансии и миграции G-MDSC, что может объяснять их пре-

обладание при ППИ. Такая тенденция к накоплению G-MDSC при ППИ может объяснять хроническое течение этих инфекций, чему способствует подавление провоспалительного и антимикробного действия эффекторных клеток иммунной системы (Heim, 2018). Предполагают, что в данном случае следует ожидать развития двух противоположных сценариев развития инфекционного процесса, хотя большинство ППИ попадают в диапазон между этими двумя крайностями. У пациента с сильной иммунной системой и с наличием возбудителей с очень слабой вирулентностью, скорее всего, разовьется состояние персистентной субклинической инфекции. Это означает то, что собственные защитные механизмы могут контролировать размножение бактерий, находящихся в биопленке. Таким образом, субклиническая инфекция персистирует, но она проявится лишь в случае ослабления защитных механизмов индивидуума. Исследования, использовавшие чувствительные диагностические инструменты для регистрации бактерий в случаях, которые считались асептическими, подтверждают реальное существование такого экстремального сценария (Bereza et al., 2013; Moojen et al., 2010). С другой стороны, у ослабленного пациента даже один вирулентный микроорганизм может вызвать фульминантный сепсис.

Следовательно, определенные инфекции клинически вообще никогда не проявятся или же рано или поздно приведут к расшатыванию эндопротеза, которое будет считаться асептическим (Ince et al., 2004; Bauer, Dhert, 2010). Истинная частота возникновения таких инфекций неизвестна, однако некоторые исследования указывают на то, что нельзя пренебрегать частотой септических расшатываний, составляющей около 5% в потенциально асептических случаях (Moojen et al., 2010). Можно также предположить, что в таких случаях защитные механизмы индивидуума и бактериальные факторы вирулентности могут сохранять равновесие на протяжении длительного периода времени до тех пор, пока какое-нибудь воздействие не ослабит локальные или системные механизмы иммунной защиты. То есть естественные, неспецифические

механизмы, например, опосредуемые толл-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLR) (Pajarinen et al., 2010), а также специфические, например, антитело-опосредованный, гуморальный иммунитет, могут быть достаточно мощными для того, чтобы на протяжении неограниченного периода времени контролировать некоторые инфекции до тех пор, пока это равновесие не будет нарушено. Данное предположение подтверждается результатами, полученными в последние годы, свидетельствующими о неожиданных обнаружениях положительных интраоперационных посевов при ревизионном эндопротезировании ТБС и КС, которые достигают распространенности до 10,5% случаев. В литературе нет единого мнения о том, как интерпретировать эти находки и как их лечить. Большинство авторов едины во мнении, что подавляющее большинство подобных положительных посевов были представлены микроорганизмами с низкой вирулентностью (Purudappa et al., 2019).

2.4. ППИ – частный случай инфекции области хирургического вмешательства

Общепринятый в недалеком прошлом термин для обозначения инфекционных осложнений в зоне оперативного вмешательства – “инфекция области хирургического вмешательства” (ИОХВ, Surgical Site Infections, SSI) – был введен в практику в 1992 г. с целью создания протоколов выявления и регистрации нозокомиальных инфекций, закономерностей их развития и профилактики конкретных нозологий. ИОХВ и в настоящее время – одна из наиболее распространенных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (Magill, 2018), которая чаще всего ассоциирована со *S. aureus*. Но в отличие от большинства инфекций, вызываемых данным возбудителем, ИОХВ могут быть хроническими, вялотекущими и трудно поддающимися лечению (DTT).

Была разработана классификация ИОХВ и выявлены определяющие их критерии в рамках протоколов Centers for Disease Control

and Prevention (CDC). Но данная классификация не смогла охватить все множество вариантов нозокомиальных инфекций. Тогда в Великобритании на «Комиссии по гигиене», состоявшееся в поместье Св. Анны (St. Anne's Manor) в городе Wokingame 24-25 июня 2009 г. клиническими эпидемиологами был предложен термин Health care associated infections – «инфекции, связанные со здравоохранением (ИСЗ)», т.е. инфекции, связанные с оказанием медицинской помощью, которые регистрируют во всех отраслях системы здравоохранения (Leaper et al., 2010).

Таким образом, по версии CDC, под ИОХВ понимают инфекцию области хирургического разреза, органа или полости, возникающую в течение первых 30 суток послеоперационного периода, а при наличии имплантов – в течение года с момента операции (Horan et al., 1992). ИОХВ сопровождаются развитием локальной и, нередко, системной воспалительной реакции с выделением гнойного отделяемого из раны при спонтанном расхождении ее краев или намеренном открытии раны хирургом. В зависимости от глубины поражения и вовлеченных в воспалительный процесс анатомических структур, выделяют **поверхностные** ИОХВ разреза (кожа, подкожная клетчатка), **глубокие** ИОХВ разреза (фасция, мышцы) и ИОХВ **органа/полости**. При этом ППИ рассматриваются как частный случай ИОХВ. Критически важным в этом определении является период наблюдения за оперированными в течение 1 года, что сразу ставит под сомнение репрезентативность данных о частоте ППИ в разных странах. Например, в 2010 году в Швеции было зарегистрировано 117 случаев ИСЗ на 1000 человек; В Испании – 100 случаев на 1000 человек; в США – более 50 случаев на 1000 человек, а в России – всего 0,79 случаев на 1000 человек. Следовательно, чтобы выполнить требования протокола регистрации ИОХВ при эндопротезировании ТБС, необходимо наблюдать за пациентом, оперированным, например, в марте 2013 г., в течении года – до марта 2014, и только после этого констатировать отсутствие или наличие факта возникновения ИОХВ. Но су-

ществующая практика учета частоты возникновения ППИ не полностью отвечает таким требования клинической эпидемиологии.

2.5. Факторы риска развития ППИ

При оценке факторов риска развития ППИ необходимо принять во внимание, что из-за гетерогенности контингента пациентов, а также вследствие многочисленных прочих факторов (например, продолжительности операции, операционного риска, переливания крови, так называемый «traffic flow» при операции) (Panahi, 2012; Hamilton, 2018), оказывающих значительное влияние на вероятность возникновения инфекционных процессов, убедительность ретроспективных исследований, посвященных выявлению рисков развития ППИ в различных парах трения эндопротеза, весьма ограничена. Протезы суставов могут инфицироваться тремя разными путями: непосредственно при имплантации, путем гематогенной диссеминации инфекции и реактивации скрытого инфекционного процесса (Lima, 2013). Считают, что поздняя острая ППИ является преимущественно результатом гематогенного заноса инфекции, но данное утверждение еще требует проведения рандомизированных контролируемых исследований (Manning, 2020). Среди потенциальных факторов риска развития ППИ выделяют как пациент-ассоциированные, так и имплант-ассоциированные факторы.

2.5.1. Пациент-ассоциированные факторы, предрасполагающие к развитию ППИ

Основными пациент-ассоциированными факторами риска ППИ являются пожилой возраст, недостаточность питания, избыточная масса тела, сахарный диабет, ВИЧ-инфекция на поздней стадии, наличие отдаленных очагов инфекции и предшествующие артроскопии или инфекционные осложнения при предыдущей артропластике. В течение 5 лет после операции прогностически значи-

мыми пациент-ассоциированными факторами, увеличивающими риск развития ППИ, является наличие коморбидной патологии – более высокий риск осложнений отмечают у больных ревматоидным артритом, по сравнению со страдающими остеоартрозом (Schrama et al., 2010). Возраст пациента старше 60 лет, как фактор риска ППИ, значим только в первый год после операции (Mäkelä et al., 2014). Значимость одонтогенной инфекции признается не всеми авторами. С одной стороны, полагают, что одонтогенная инфекция не увеличивает степень риска развития ППИ (Berbari et al., 2010), с другой – описан случай ППИ через 18 месяцев после эндопротезирования ТБС в результате гематогенной диссеминации *Str. mutans,* высеянного из полости рта больного (Sonohata et al., 2014). Наши собственные данные также подтверждают роль одонтогенной инфекции в повышении риска развития ППИ (Шералиев с соавт., 2019). Фармакотерапия стероидами, сопутствующие хроническая сердечная недостаточность и аффективные расстройства также ассоциированы с увеличением риска развития ППИ (Lenguerrand et al., 2018). Согласно данным C. Wu с соавт., злоупотребление алкоголем, индекс массы тела более 28 кг\м^2 являются факторами высокого риска развития ППИ (Wuetal., 2014). Сахарный диабет, при уровне гликемии, превышающем 7,8 ммоль/л, является значимым предрасполагающим фактором возникновения ППИ, поскольку полагают, что наличие избыточных количеств глюкозы является субстратом для формирования биопленки бактерий (Ata et al., 2010). На основании наших собственных данных (Павлов с соавт, 2003, 2008; Гольдина с соавт. 2007–2015), риск возникновения ППИ увеличивается у больных с персистирующей в перипротезных тканях ТБС инфекцией *Chlamydia Trachomatis*, что сопровождается активацией экспрессии мобильных элементов генома, протеины которых обладают иммуномодулирующими свойствами.

При анализе временных параметров послеоперационного периода установлено, что риск ревизии в результате ППИ максимален в первые 3 месяца после операции; в это время он наиболее высок

при цементном и бесцементном типе фиксации протеза, по сравнению с гибридным типом фиксации, одинаков как у мужчин, так и у женщин, и не зависит от возраста больного (Mäkelä et al., 2014). Необходимо также учитывать, что такие системные нарушения, как хронические воспалительные заболевания, а также применение иммунодепрессантов могут превратить бессимптомные ППИ в симптомные, с клиническими проявлениями.

2.5.2. Факторы риска ППИ, ассоциированные с эндопротезом

Несмотря на то, что частота ППИ на протяжении более, чем полвека, прогрессивно снижается, от 1 до 10% в 1960-х годах до 0,5–2% в настоящее время, растущее увеличение абсолютного числа операций эндопротезирования привело к тому, что ППИ стала одной из 3 наиболее частых причин повторных операций протезирования во многих медицинских центрах (Ulrich et al., 2008; Fevang et al., 2010; Pedersen et al., 2010; Mittal et al., 2020) и является наиболее распространенным среди угрожающих жизни осложнений (Zmistowski et al., 2013), поэтому оценка риска ее возникновения – важная составляющая успешного эндопротезирования ТБС и КС. Частота возникновения ППИ различна при первичном и ревизионном эндопротезировании и составляет от 3,0 до 6,0%, по данным разных авторов, после ревизионного эндопротезирования ТБС (Божкова с соавт., 2010; Пичхадзе с соавт., 2009; Phillips, 2003).

В специальной литературе была показана эффективность некоторых операционных факторов, таких как методы подготовки кожи, профилактическая фармакотерапия антибиотиками, защита операционного доступа с использованием пленок с антисептиками или без таковых для изоляции кожи, ламинарный воздушный поток, учет времени операции и даже использование ультрафиолетового излучения с целью уменьшения контаминации раны (Evans, 2011; Johnson, 2010). Кроме того, было продемонстрировано, что неоправ-

данное движение персонала в операционной, движение воздуха, вызванное открытием дверей, увеличивает риск инфекции области хирургического вмешательства и способствует потенциальной колонизации бактериями (Young, 2010; Parikh, 2010). Оказалось, что использование простых предупредительных знаков «Ограниченный доступ» на входных дверях операционных значительно сократило излишнее движение в операционных во время эндопротезирования. Это недорогое и простое решение можно применять в качестве превентивной меры, применяемой во время операции, чтобы потенциально снизить риск ППИ (Венцель, и др. 2003; Osborn, 2020).

Считается, что использование системы ламинарного воздушного потока, предложенного D. Charnley в 1961 году, сводит к минимуму загрязнение операционного поля переносимыми по воздуху микробами и, таким образом, способствуют снижению частоты развития инфекций в области хирургического вмешательства. Однако в некоторых публикациях ставится под вопрос, приносит ли подобная методика какую-либо значительную пользу. Тем не менее считается, что еще преждевременно отказываться от системы ламинарного воздушного потока, как меры по улучшению качества воздуха в операционных, где проводятся операции по протезированию суставов. Однако для решения этой важной хирургической проблемы необходимы новые многоцентровые исследования или использование национальных систем проспективногоэпиднадзора для изучения других переменных, которые могут объяснить эти результаты, такие, например, как неудовлетворительная дисциплина в операционной (McHugh, 2015). В целом, благодаря внедрению в практику целого ряда профилактических мероприятий: использования ламинарных потоков воздуха в операционной, операционных костюмов с контролируемым выводом выдыхаемого воздуха, приточно-вытяжных систем вентиляции, ультрафиолетового облучения, совершенствования техники операций, улучшения дисциплины в операционной привело к снижению частоты возникновения ППИ.

Среди непосредственно **имплант-ассоциированных** факторов риска ППИ гибридный способ фиксации протеза и применение костного цемента без антибиотиков, а также значительная длительность операции прогностически значимы и увеличивают риск ППИ в 5-летний период после операции (Bergh et al., 2014; Gutowski et al., 2014; Pedersen et al., 2010). Значение вышеперечисленных факторов неоспоримо, но эффективное их использование в РФ для прогноза риска развития ППИ в настоящее время практически не применяется, хотя на практике врач, в результате сбора анамнеза и данных физикального осмотра, выявляет их.

Наиболее близкой к объективной оценке факторов риска в зарубежной литературе считается методика, предложенная Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC). В РФ нет практики применения расчета индекса риска развития инфекционных осложнений в области операции (Индекс риска NNIS), а также рекомендаций CDC для оценки риска ИОХВ, согласно мировым стандартам (Манграм с соавт., 2003).

2.6. Определение риска развития ППИ, как частного варианта инфекции области хирургического вмешательства

По данным Национальной системы наблюдения за нозокомиальными инфекциями США (NNIS), ИОХВ являются третьей, наиболее часто регистрируемой инфекцией, и составляет 14–16% всех нозокомиальных инфекций у госпитализированных пациентов. Прогноз ИОХВ состоит из подсчета индекса риска согласно рекомендациям NNIS. При этом используются следующие критерии: критерий ASA (American Society of Anesthesiology, (ASA) Classification) (определение класса физического состояния больного), длительность операции (Т-75%) и класс раны (по Altemeier), оцененные по шкале балльной оценки риска. Определение риска развития ИОХВ состоит из 4 этапов: 1 этап –

оценка физического статуса пациента по ASA; оценка выставленного анестезиологами класса начинается с 0 баллов за ASA Class I и ASA Class II; 1 балл начисляется за ASAClassIII, ASAClassIV, ASA ClassV. Следующим этапом прогноза является определение контаминации области имплантации протеза, в соответствии с классификацией Altemeier (Прохоренко с соавт., 2003): «Классификация хирургических ран по степени микробной контаминации». Оценка начинается с 0 баллов за 1 и 2 классы чистоты раны и начисляется 1 балл, если чистота раны соответствует 3 и 4 классу (Манграм и др., 2003). Следует отметить, что приведенная система оценки риска ИОХВ отвечает требованием общей хирургии, но нуждается в адаптации для применения в ортопедической практике, так как даже при незначительно контаминированной ране в условиях имплантации большого инородного тела, которым является эндопротез, риск развития ИОХВ резко возрастает, а разделение чистоты раны на 3 и 4 классы становится условным. При этом условно-чистые раны (2 класс), т.е. раны, контаминированные в ходе оперативного вмешательства, становятся потенциально опасными в плане развития ИОХВ. Это находит подтверждение в описании случаев со степенью контаминацией тканей раны $10x10^1$ КОЕ, в которой уже создаются условия для развития ИОХВ, поэтому при проведении эндопротезирования целесообразно выделять только 3 класса операционных ран с исключением категории «условно чистых».

Третий этап определения риска развития ИОХВ базируется на учете такого фактора как «продолжительность операции». Риск увеличивается при продолжительности операции более критического значения Т (время в минутах), где величина Т зависит от объема конкретно выполняемой операции. Величина Т представляет собой 75-й процентиль распределения продолжительности всех операций данного типа, такое значение, ниже которого расположено 75 процентов наблюдений данной переменной Т. С учетом этого фактора риска начисляется 0 баллов, если длитель-

ность операции меньше или равна значению 75-му процентиля и начисляется 1 балл, если длительность операции была больше 75-ти процентилей. Значение данного фактора возможно определить только по завершении операции. Подсчет степени риска ИОХВ производят по определению величины NNIS: NNIS = ASA+ контаминация раны + длительность операции. В результате сложения полученных баллов допустимым является результат от 0 до 3. На основании набранных балов возможно относительное определение вероятности развития ИОХВ. Например, при NNIS – 0 баллов, предполагаемая частота инфекционных осложнений составит менее 1%; 1 балл – менее 5%; 2 балла – около 15 %; 3 балла – от 17 до 25% (Манграм и др., 2003).

Итак, можно заключить, что любая планируемая хирургическая операция имеет риск развития инфекционных осложнений в пределах 0 – 3 балла, а частота инфекционных осложнений может колебаться от 0 до 17 – 25%.

Общеизвестно, что профилактика – наиболее эффективный метод предотвращения ППИ, который основан на снижении степени влияния изменяемых факторов риска ее формирования. Подавление местного иммунного ответа вокруг имплантата противодействует многим усилиям по предотвращению инфицирования перипротезных тканей, применяемые в операционной, создавая условия для формирования бактериальных биопленок. Профилактические мероприятия должны быть направлены на: (1) выявление пациентов из группы риска; (2) снижение бактериальной нагрузки в периоперационном периоде; (3) создание антибактериальной среды в месте проведения операции; (4) стимуляцию местного иммунного ответа.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последнее время в экспериментальных и клинических исследованиях по профилактике ППИ, сохраняется большое несоответствие между предлагаемыми и реализованными на практике профилактическими стратегиями. Конечная противоинфекционная

стратегия должна заключаться в оптимальном сочетании всех профилактических подходов в едином «клиническом пакете», неукоснительно применяемом во всех условиях, связанных с имплантацией эндопротеза. Кроме того, применение имплантатов с противомикробными покрытиями и цемента, содержащего антибиотики, могут быть предметом выбора для пациентов с повышенным риском развития ППИ. Однако дальнейший прогресс в профилактике ППИ немыслим без твердой приверженности хирургов-ортопедов использованию инструментов повышения качества в сочетании с постоянным анализом данных, отражающих эффективность превентивной стратегии в конкретных клинических условиях (Gallo, 2020).

ГЛАВА III

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. Диагностические критерии ППИ

В литературных источниках используют различные определения перипротезной инфекции. Неизбежно возникает вопрос, когда диагноз инфекции, вызванной имплантатами, считается подтвержденным?

Важнейшим клиническим симптомом ППИ являются жалобы на боли в области протезированного сустава. Этот симптом особенно настораживает в том случае, когда после некоторого бессимптомного периода боль возникают совершенно неожиданно. Если в области протезированного сустава будут выявлены такие местные признаки инфекции, как гиперемия, кожная гипертермия, отечность или образование экссудата, следует проявить настороженность в плане развития ППИ и в качестве следующего шага рекомендуется исследовать значения воспалительных параметров в сыворотке крови, а также в ряде случаев, произвести и пункцию сустава с целью исследования суставной жидкости (СЖ).

Ранняя диагностика ППИ – определяющий фактор для сохранения протеза и восстановления функции сустава. Но ни один индикаторный тест, используемый в клинике или лаборатории, не может обеспечить идеальную диагностическую чувствительность и специфичность, поэтому лишь сочетание нескольких тестов может значительно повысить точность диагностики.

Большинство диагностических критериев ППИ основаны на комплексном анализе различных показателей, таких как оценка количества лейкоцитов периферической крови, уровня СРБ, результатов клинического, ренгенологического и микробиологического (культурального) исследования, которое считается «золотым стандартом» диагностики инфекции. Кроме того, с целью повышения чувствительности и специфичности диагностики ППИ считается целесообразным использование методов молекулярной биологии – амплификации нуклеиновых кислот (Shahi A., 2016). В 2011 году, чтобы стандартизировать диагностику ППИ, специалистами – членами Общества скелетно-мышечной инфекции (MSIS) был разработан и представлен перечень критериев, позволяющих установить с определенной долей вероятности наличие ППИ. Кроме того, в августе 2013 года в Филадельфии было проведено Международное совещание (ICM) по ППИ, которое поддержало перечень критериев, представленных MSIS, и дополнило его, добавив один из второстепенных критериев диагностики – тест на лейкоцитарную эстеразу, а также определив пороговые, диагностически значимые значения результатов ряда лабораторных исследований (Parvizi, 2011–2014; Proceedings of the International Consensus Meetingon Periprosthetic Joint Infection Foreword, 2014).

Таким образом, согласно измененному определению ICM, ППИ присутствует, когда:

- есть свищ, сообщающийся с протезом, или:
- фенотипически идентичный патоген выделяется путем посева из 2 или более отдельных образцов ткани или СЖ,

полученных из пораженного протезированного сустава, или при выявлении трех из следующих пяти критериев:

- выявляется повышенная скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка в сыворотке;
- повышено количество синовиальных лейкоцитов, или определяется «+++» на тест-полоске на лейкоцитарную эстеразу;
- повышено содержание синовиальных полиморфно-ядерных лейкоцитов;
- положительный гистологический анализ перипротезной ткани;
- единая позитивная культура;

В 2018 году, в связи с прогрессом в развитии методов обнаружения ППИ, исследователи предложили новые критерии ППИ, обеспечивающие более высокую чувствительность и специфичность (Parvizi, 2018; Shohat, 2019). Как и ранее, две положительные культуры микроорганизмов, выделенные из образцов биологического материала, или наличие синусового тракта считаются основными критериями диагностики ППИ. Повышению содержания сывороточного СРБ (> 1 мг/дл), D-димера (> 860 нг/мл) и скорости оседания эритроцитов (> 30 мм/ч) присвоили 2, 2 и 1 балл, соответственно. Кроме того, повышенному количеству лейкоцитов в СЖ (> 3000 клеток/мкл), альфа-дефензина (отношение сигнала к пороговому значению>1), лейкоцитарной эстеразы (++), процентному содержанию полиморфно-ядерных клеток (> 80%) и синовиального СРБ (> 6,9 мг/л) было присвоено 3, 3, 3, 2 и 1 балл, соответственно. Пациенты с совокупной оценкой баллов больше или равной 6 считались имеющими ППИ, в то время как оценка от 2 до 5 баллов требовала учета интраоперационных результатов для подтверждения или опровержения данного диагноза. Интраоперационные результаты положительного гистологического исследования, наличие гнойного отделяемого и однократного положительного посева оценивали в 3, 3 и 2 балла, соответственно. В сочетании с предоперационной оценкой, общее количество баллов больше или

равно 6 считалось свидетельствующим о ППИ, оценка от 4 до 5 расценивалась как сомнительная, а оценка 3 или менее баллов свидетельствовала в пользу отсутствия инфекции. Новые критерии ППИ продемонстрировали более высокую чувствительность – 97,7%, по сравнению с критериями MSIS (79,3%) и ICM (86,9%) с аналогичной специфичностью – 99,5% (Parvizi, 2018). Однако, согласно данным Guan H. C. соавт., чувствительность новых критериев ППИ достигала лишь 94,9%, а их специфичность была на уровне 95,2% (Guan, 2019). Были также опубликованы критерии диагностики ППИ, разработанные Обществом инфекционных болезней Америки (IDSA) (Osmon et al., 2013; Ochsner et al., 2014). Но, согласно (Li с соавт., 2018; Renz et al., 2018), критерии диагностики, разработанные Европейским обществом костей и суставов (EBJIS), считаются наиболее чувствительными для диагностики ППИ, чем другие (Таблица 1).

Таблица 1.

Definition of Periprosthetic Joint Infection, if at least one of the following 4 criteria is fulfilled

Diagnostictest	Criteria	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Clinical features	Sinus tract or visible purulence*	20–30	100
Histology in periprosthetic tissue	Acute inflammation in periprosthetic tissue†	95–98	95–98
Leukocyte count in synovial fluid‡	>2,000/µLleukocytesor>70% granulocytes	93–96	93–96
Microbiology (culture)	Synovial fluid or Tissue samples§or Sonication fluid (≥50 CFU/mL)	60–80	97
		70-85	92
		85–95	95

(Цит. по Li C. et al., 2018).

Следует обратить внимание, что ППИ может существовать в некоторых случаях независимо от отсутствия этих критериев, например, как было упомянуто выше, при инфицировании низковирулентными штаммами микроорганизмов, такими как *Propionibacterium acnes*. При этом нормальные значения скринингового тестирования

первой линии, основанного на серологической оценке СРБ, количества лейкоцитов периферической крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), не могут исключить ППИ. В таких случаях, возможно, надежно дифференцировать ППИ лишь с помощью аспирации и исследования синовиальной жидкости культуральным методом. Однако данный метод неприемлем в случае инфицирования культурально-негативными формами микроорганизмов (Schiffner, 2019). Кроме того, предшествующее использование антибиотиков может значительно снизить чувствительность традиционных диагностических методов. Так, Berbari E.F. с соавт., сообщили в своем исследовании, что 53% пациентов с ППИ получали антибактериальную терапию до того, как были взяты образцы культур из пораженного сустава (Berbari et al., 2007). Поэтому, чтобы повысить чувствительность традиционных диагностических тестов, Руководство по клинической практике Американской академии хирургов-ортопедов рекомендует воздерживаться от приема противомикробных препаратов в течение как минимум двух недель перед аспирацией суставной жидкости для исследования (Della Valle, 2011).

3.2. Основные классификации ППИ

Существует целый ряд различных классификаций перипротезной инфекции, учитывающих различные критерии, часть из которых в настоящее время представляет лишь историческую значимость – время появления клинических симптомов, пути возможного инфицирования перипротезных тканей, количество патогенетически значимых микроорганизмов.

Российские национальные рекомендации по классификации типа инфекции по уровням поражения (Савельев, 2009), трактуют ППИ следующим образом: по характеру инфекционного процесса – вторичные; по степени тяжести – осложненная инфекция, по уровню поражения – от 1 до 4 уровня; заболевание – самостоятельное, со своими кодами МКБ 10: Т 84.0 – Т84.9.

Классификации ППИ в течение времени претерпевали значительные изменения. В большинстве из них просматривается попытка связать время развития инфекции и ее клинические проявления, а также обозначить пути инфицирования операционной раны.

В 1975 году (Coventry, 1975) разделил ППИ после эндопротезирования ТБС на 3 категории:

– острая послеоперационная инфекция (предположительно вызванная контаминацией во время операции);
– отсроченная инфекция (обычно развивающаяся, по крайней мере, через 8 недель после операции, имеющая стертое, хроническое течение;
– поздняя гематогенная инфекция, которая может развиться в любое время в отдаленном периоде и имеющая, также как и ранняя, острое течение.

Эту классификацию несколько модифицировал (Fitzgerald, Robert, 1995), согласно которому:

– стадия 1 (острая послеоперационная инфекция) включает в себя классическое фульминантное послеоперационное нагноение, инфицированную гематому и поверхностную инфекцию, прогрессирующую в глубжележащие слои раны. На этой стадии у лихорадящего пациента гнойное отделяемое опорожняется через покрасневшую и отечную послеоперационную рану. Единственной сложностью на данном этапе является необходимость дифференцировать поверхностную инфекцию от глубокой;
– стадия 2 – (отсроченная глубокая инфекция) характеризуется наличием болезненности в области замещенного ТБС у пациента с зажившей операционной раной. Часто боль беспокоит больного с момента проведения операции, но отсутствуют такие симптомы, как лихорадка, озноб или раневое отделяемое. Клинические и рентгенологические данные могут создавать картину асептического расшатывания одного или обоих компонентов эндопротеза. Лабораторные показа-

тели, такие как концентрация СРБ сыворотки, ССЭ, содержание лейкоцитов могут быть либо повышены, либо оставаться в пределах нормы. Пункция сустава и исследование суставной жидкости (СЖ) позволяют определить причину в более, чем 2/3 случаев ППИ.

– стадия 3 (поздняя гематогенная инфекция) не составляет практической трудности. Пациенты жалуются на острое начало боли в области оперативного вмешательства, объективно выявляются лабораторные признаки воспаления (повышенные СОЭ, СРБ, количество лейкоцитов).

Другая классификация, предложенная Tsukayama с соавт., включает 4 вида ППИ:

1 – изолированное выявление положительных результатов бактериологического исследования интраоперационного материала;

2 – ранняя послеоперационная инфекция, развивающаяся в течение первого месяца после вмешательства;

3 – поздняя хроническая инфекция, развивающаяся более, чем через месяц после операции, и характеризующаяся стертым течением;

4 – острая гематогенная инфекция (Tsukayama et al., 1996).

Schamalzried T.P., с соавт., для характеристики причин развития глубокой ППИ, описали 4 варианта инфицирования:

1 тип – контаминация во время операции;

2 тип – гематогенное распространение возбудителя;

3 тип – рецидив предыдущей инфекции области оперированного сустава;

4 тип – контактное распространение инфекции из локального очага (Schamalzried et al., 1992).

Согласно еще одной классификации, представленной Zimmerli с соавт., считается, что глубокая ППИ, возникающая в течение 2 лет после операции, вызывается обычно приобретенными во время операции мкроорганизмами, в то время как ППИ, возникающая после 2 лет с момента операции, преимущественно переносится гематогенно. Общепризнанным является то, что ППИ может возникнуть в лю-

бое время после проведения оперативного вмешательства. Исходя из временного интервала между операцией и началом клинических проявлений, ППИ можно разделить на четыре типа (Zimmerli, 2004).

I / ранняя: симптомы появляются в течение первых 4–8 недель после операции.

II / отсроченная: симптоматика возникает в течение 3–24 месяцев после операции.

III / поздняя: ППИ возникает через 2 года после операции.

IV/ латентная ППИ: состояние, при котором во время ревизии сустава у пациента фиксируется положительный посев микрофлоры без симптомов инфекции.

Послеоперационные подтверждающие тесты для диагностики ППИ были разработаны также Всемирной ассоциацией борьбы с инфекциями в ортопедии и при травмах (WAIOT) с помощью ретроспективного многоцентрового анализа, проведенного в нескольких странах. Результаты исследований подтверждают определение ППИ, данное WAIOT как надежного и простого инструмента для выявления пациентов с инфекцией. Так, ранней ППИ считают таковую, наступившую ≤30 дней после первичной артропластики. Позднюю острую ППИ определяют как возникшую в течение> 30 дней после имплантации, но с продолжительностью симптомов ≤7 дней и отсутствием признаков синуса над суставом. Пациенты с поздним началом инфекции (> 30 дней после имплантации) и длительным наличием симптомов (> 30 дней) на момент постановки диагноза или с наличием синуса считаются имеющими позднюю хроническую ППИ. Пациенты же с поздним началом ППИ, продолжительностью симптомов от 8 до 30 дней и свища в области протезированного сустава имеют позднюю неопределенную инфекцию. Остальные проявления считаются поздними неклассифицируемыми ППИ. Если точная дата имплантации протеза не известна, то предполагается, что это был первый день ближайшего месяца или года, когда пациент вспомнил об операции (Bozhkova, 2020).

В зависимости от количества выявленных клинически значимых микроорганизмов, выделяют мономикробные (1 клинически значимый микроорганизм) и полимикробные (более 1 клинически значимого микроорганизма), а также культурально-негативные (если из микробиологических образцов не выделены организмы) ППИ (Manning, 2020). Однако самым простым, рациональным, действительно известным и применимым на практике является разделение на **ранние и поздние** инфекции, в зависимости от **степени зрелости** биопленки. Ранними считаются такие ППИ, которые наблюдаются в течение первых 3 недель после имплантации эндопротеза или же после возникновения первых симптомов, когда бактериальная биопленка незрелая. Все инфекции, проявляющиеся позже, классифицируются как поздние ППИ, характеризующиеся наличием зрелой биопленки. Так, такие инфекции путем гематогенного инфицирования могут развиться через несколько лет или даже десятилетий после операции. С точки зрения тактики лечения общепризнанным считается то, что попытка сохранения эндопротеза при ранних инфекциях является оправданной. Однако в случае всех поздних инфекций эндопротеза считается, что имплантат, все чужеродные тела и зараженные костные и мягкие ткани всегда следует удалять (Требше, с соавт., 2014).

Ниже представлены основные критерии диагностики острой и хронической ППИ (Табл. 2).

Подводя итог описанию диагностических критериев ППИ, целесообразно остановиться на некоторых ошибках при ее диагностике. Диагностические ошибки при выявлении ППИ включают использование воспалительных биомаркеров сыворотки (таких как С-реактивный белок) для исключения ППИ, неполная оценка показателей СЖ из аспирата сустава и так называемые субоптимальные микробиологические процедуры (например, использование мазков или сбор и исследование недостаточного количества перипротезных образцов тканей). Другими ошибками являются отсутствие учета возможных источников отдаленной инфекции

при гематогенных ППИ или чрезмерное доверие к неоптимальным диагностическим критериям, которые могут препятствовать или задерживать диагностику ППИ или ошибочно идентифицировать септическое расшатывание как асептическое. Недостаточно эффективное хирургическое лечение или неадекватная фармакотерапия антибиотиками являются дополнительными причинами неэффективности лечения ППИ и формирования устойчивости к противомикробным препаратам. Наконец, некорректное или несвоевременное определение показаний к хирургическому вмешательству, а также недостаточная, или чрезмерная обработка, невозможность индивидуализировать лечение могут поставить под угрозу результаты эндопротезирования (Li et al., 2020).

Таблица 2.

Classification of Periprosthetic Joint Infection (PJI) into Acute and Chronic Infection

Typeof PJI	Acute PJI	Chronic PJI
Pathogenesis		
- Perioperativeorigin	Early postoperative	Delayed postoperative (low-grade)
	<4 weeksaftersurgery	≥4 weeks after surgery
- Hematogeno-us origin	<3 weeksofsymptoms	≥3 weeks of symptoms
Biofilmage (maturity)	Immature	Mature
Clinical features	Acute joint pain, fever, red/ swollen joint	Chronic pain, loosening of the prosthesis, sinus tract (fistula)
Causativemicro-organism	High-virulent: *Staphylococcus* aureus, gram-negative bacteria (*Escherichia* coli, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*)	Low-virulent: Coagulase-negative staphylococci (*Staphylococcus epidermidis*), *Propionibacterium acnes*
Surgicaltreatment	Débridement and retention of prosthesis (change of mobile parts)	Complete removal of prosthesis (exchange in one-, two-, or multiple stages)

(Цит. по Li C. et al., 2018).

Таким образом, снижение риска развития и своевременная дифференциальная диагностика ППИ эндопротезировании крупных суставов является неотъемлемой частью процесса достижения благоприятного исхода операции, восстановления функционального дефицита конечности, улучшения качества и продолжительности жизни больных с патологией суставов. Хорошая осведомленность о возможных подводных камнях, многопрофильная командная работа хирургов-ортопедов в сотрудничестве со специалистами по инфекционным заболеваниям и микробиологами оказывает синергетический эффект на улучшение диагностики и результатов лечения ППИ.

3.3. Современные представления об этиологии перипротезной инфекции

Ключевую роль в возникновении ППИ играют микроорганизмы, созревающие на поверхностях имплантата, способные формировать биопленку, на которую практически не воздействуют антибиотики и собственные протекторные иммунные механизмы организма пациента.

Поэтому междисциплинарные исследования эпидемиологии, патогенеза, а также своевременная диагностика и лечение инфекций в биопленках комбинацией хирургических, фармакологических и микробиологических методов способны привести к долгосрочной ремиссии после купирования перипротезной инфекции.

Следует отметить, что формирование бактериальных биопленок наблюдается не только при ППИ, но и многих других патологических процессах – муковисцидозе, эндокардите, среднем отите, периодонтите, простатите, остеомиелите, риносинусите, трофических язвах, пролежнях, изъязвлениях при диабетической стопе на фоне сахарного диабета (Ryder, 2005). При микроскопии 50 типов хронических ран, изученных микроскопически, 30 ти-

пов ран (60%) имели признаки формирования биопленки (Garth, et al., 2008).

Среди этиологических факторов ППИ в настоящее время выделяют множество видов микроорганизмов – как грамположительные и грамотрицательные бактерии, так и грибы. Например, в исследовании HuQ. с соавт., при ППИ после артропластики было обнаружено 29 штаммов патогенов вокруг протеза, в том числе 22 штамма грамположительных бактерий, 3 штамма грамотрицательных бактерий и 4 штамма грибов. Стафилококк был основным патогеном, проявляющим высокую устойчивость к цефокситину и ампициллину (Hu, 2020). Это исследование демонстрирует, что инфекционные процессы, формирующиеся в перипротезных тканях, ассоциированные с биопленками, полимикробны, а выделение одного вида микроорганизмов при бактериологическом исследовании вероятно обусловлено их способностью конкурентно подавлять рост других видов бактерий своей естественной антимикробной активностью. В случае его подавления путем назначения адресной антимикробной терапии, микроорганизмы, рост которых сдерживался в результате конкуренции, становятся этиологически значимыми, при условии отсутствия чувствительности к назначенным антимикробным препаратам, к которым был чувствителен исходно выделенный микроорганизм, их непосредственный конкурент.

Особенностью спектра возбудителей ППИ в последние десятилетия считают нарастание удельного веса выявления грамотрицательных видов бактерий (*E. coli, P. aeruginosa)*, наряду с увеличением количества идентифицируемых штаммов бактерий-«персисторов» и как следствие этого, увеличение числа резистентных форм бактерий со множественной лекарственной устойчивостью, в частности метициллин-резистентного *S. Epidermidis* (MRSE), а также увеличение количества клинически значимых видов стафилококков в сторону преобладания коагулазонегативных форм, во многом ответственных за рецидивы ППИ (Crémet et al., 2015; 10,11, Zajonz et al., 2016; Wang et al., 2019).

При анализе выявляемого спектра микроорганизмов при ППИ было установлено, что *S. aureus* (MSSA), MRSE, метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), коагулазонегативный стафилококк (CoNS), стрептококк и энтерококк были основными ее возбудителями. Причем было обнаружено увеличение в течение периода исследования числа патогенов с высокой устойчивостью, таких как MRSE, бета-лактамазных бактерий расширенного спектра устойчивости (ESBL), резистентных к ампициллину *Enterococcus*, *Acinetobacter spp*. и устойчивых к ванкомицину *Enterococcus* (VRE). Только MRSA продемонстрировал тенденцию к снижению в регрессионной модели. Микробиологическая картина, представленная в данном исследовании, также свидетельствует о росте числа патогенов с высокой устойчивостью к антибиотикам при ППИ (Rosteius et al., 2018). Согласно данным другого ретроспективного исследования этиологических факторов ППИ, проведенного в Германии за период 2012-2016 г., в которое было включено 124 пациента со 169 выявленными патогенами, наиболее распространенными штаммами бактерий были *Staphyloccous aureus* (*S. aureus)* (26,6%), *Staphyloccus epidermidis* (S. *epidermidis*) (12,4%), *Enterococci ssp*. и *Escherichia coli* (*E. coli*) (9,4%) (Ull et al., 2020).

Основной причиной ППИ, считают способность *S. aureus* и *S. Epidermidis,* а также и других бактерий, образовывать биопленку (Moormeier, Bayles, 2017). Микроорганизмы, растущие в биопленках, более устойчивы к противомикробным препаратам и воздействию клеточных и гуморальных факторов иммунной системы макроорганизма, по сравнению с их планктонными формами. Несомненно, что инфекции, вызываемые образующими биопленку *S. aureus* и *S. epidermidis*, представляют большую угрозу для здоровья населения, в том числе пациентов с различными медицинскими устройствами. Недавние исследования, проведенные in vitro, показали, что штаммы стафилококков быстро образуют агрегаты в присутствии синовиальной жидкости, которые обеспе-

чивают защиту бактерий, тем самым давая им время прикрепиться к поверхности имплантата, что приводит к образованию биопленки (Gupta et al., 2020). Более подробно на механизмах образования бактериальных биопленок мы остановимся в соответствующем разделе ниже.

3.3.1. Грамотрицательные бактерии в этиологии ППИ

Грамотрицательная (Гр(-)) перипротезная инфекция может возникнуть после гематогенной диссеминации из отдаленного инфекционного очага (например, мочевыводящей системы или желудочно-кишечного тракта), а также интраоперационно.

Грамотрицательные бактерии вызывают около 10% перипротезных инфекций суставов и представляют собой растущую проблему ортопедической хирургии во всем мире из-за формирования лекарственной резистентности (Shah et al., 2016; Thompson et al., 2018). Среди грамотрицательных бактерий *Enterobacteriaceae* наиболее часто выделяются при ППИ, за ними следует *P. aeruginosa* (Fantoni et al., 2019). В течение нескольких лет частота возникновения ППИ, вызванных Гр(-) бактериями со множественной лекарственной устойчивостью, значительно увеличилась: в случае *E. coli* – с 2 до 4,3%, а для *P. aeruginosa* – с 0,7. до 1,8% (Benito et al., 2016). Устойчивость Гр(-) бактерий к противомикробным препаратам растет как в целом, на уровне человеческой популяции, так и на уровне отдельных лечебных учреждений, и часто связана с неудовлетворительными результатами лечения (Virginio et al., 2019). Рост числа устойчивых к карбапенемам Гр(-) бактерий во всем мире вызывает серьезную обеспокоенность в области общественного здравоохранения. Хотя формально эта проблема была в основном связана с видами *Pseudomonas* и *Acinetobacter*, тенденция к росту частоты инфицирования *E. coli* может привести к росту количества трудно поддающихся лечению внебольничных инфекций (Tangden, Giske, 2015).

Растущая резистентность к хинолонам у Гр(-) бактерий делает лечение ППИ более сложным, что осложняет клинический исход протезирования (Benito et al., 2016). Комбинированная антибиотикотерапия рассматривается в качестве альтернативной стратегии лечения Гр(-) ППИ (Taha et al., 2018).

Энтерококки вызывают 2-11% всех ППИ и обычно считаются трудно поддающимися эрадикации. Энтерококки также способны образовывать биопленку, образующуюся при прикреплении к поверхности инородных тел, и обладают высокой степенью устойчивости к противомикробным препаратам. В исследовании Thompson с соавт., было проанализировано пятьдесят пять случаев энтерококковых ППИ. *E. faecalis* были наиболее преобладающими изолированными видами (84%), но часто встречались и полимикробные инфекции (64%). Дебридмент с сохранением имплантата, заменой пары трения и антибиотикотераией (DAIR) был наиболее распространенной стратегией хирургического лечения (71%) с показателем излечения ППИ 72%. Общий показатель излечения ППИ составил 67%. Следовательно, прогноз комплексного лечения энтерококковой ППИ был достаточно позитивным, и лечение с применением DAIR, по мнению авторов, может привести к адекватным результатам во многих случаях (Thompson et al., 2019).

3.3.2. Грамположительные бактерии при ППИ

Общепризнанно, что в этиологии ППИ наиболее значительное место занимают грамположительные бактерии. Среди всех видов стафилококка только *S. aureus* оказывается клинически значимым для формирования ППИ. Так, почти в 88% случаев, причиной ППИ после эндопротезирования был коагулазопозитивный *S. aureus* (Petrova, 2012). По данным других авторов коагулазопозитивные стафилококки выявляются в 20–50% случаев ППИ (Gao et al., 2019). *S. aureus* и *S. epidermidis* считаются одними из наиболее частых патогенов при поверхностных инфекциях (Asokan et al.,

2019; Павлов с соавт., 2019), тогда как устойчивые к метициллину *S. aureus* и *S. epidermidis* являются распространенными нозокомиальными патогенами, ответственными за глубокую ППИ.

S. aureus - это грамположительный (Гр(+)) условно-патогенный микроорганизм, который обладает сложной регуляторной сетью для контроля своей вирулентности. Одна из основных функций этой сети – улавливать различные сигналы окружающей среды и реагировать на них путем изменения выработки факторов вирулентности, необходимых для выживания в макроорганизме, включая адгезины клеточной поверхности, внеклеточные ферменты и токсины. Регуляторные системы *S. aureus* включают в себя систему определения кворума agr, двухкомпонентные системы SaeRS, SrrAB и ArlRS, цитоплазматические регуляторы семейства SarA (SarA, Rot и MgrA) и, наконец, альтернативные сигма-факторы (SigB и SigH). Одним из компонентов этих регуляторных систем, наиболее изученным у *S. aureus* является регуляторный вспомогательный (акцессорный) ген *agr*, который участвует в определении локальной концентрации сигнальной молекулы циклического пептида, что позволяет *S. aureus* определять плотность своей популяции и преобразовывать эту информацию в определенный паттерн экспрессии генов. Помимо гена *agr*, этот патоген использует и другие системы для восприятия определенных сигналов и координирует ответы с цитоплазматическими регуляторами семейства белков SarA и альтернативными сигма-факторами. Эти дивергентные регуляторные системы объединяют различные сигналы окружающей среды и макроорганизма в сеть, которая обеспечивает оптимальный ответ патогена на меняющиеся условия (Jenul, Horswill, 2019).

Различные штаммы стафилококков продуцируют широкий спектр факторов вирулентности, но при условии целостности эпителиального покрова и нормального иммунологического статуса индивидуума, его организм способен успешно противостоять инфекции. Однако при повреждении целостности кожных покро-

вов, стресса на фоне оперативного вмешательства (в том числе эндопротезирования), снижения иммунологической реактивности стафилококки проявляют свои вирулентные свойства и инициируют развитие инфекционного процесса (Radin et al., 2019). Вирулентность стафилококков обусловлена способностью адгезии к металлу и костным структурам, с последующей внутриклеточной персистенцией в клетках макроорганизма (Yang et al., 2018), определяющей возможность уклоняться от механизмов элиминации антигена иммунной системой и формировать в последующем биопленку. Необходимо отметить, что стафилококки относятся к группе наиболее приоритетных микроорганизмов для поиска новых антибиотиков, из-за способности к быстрому формированию резистентности к антибактериальным препаратам (Tacconelli et al., 2018). Основным адгезином, белковой структурой, обеспечивающей способность микроорганизмов адсорбироваться на твердых поверхностях и чувствительных клетках с последующей колонизацией, является хлопьеобразующий фактор (MSCRAMM, Clumping) – фибриноген-связывающий белок, локализованный на поверхности бактериальной клетки. Молекулы этого белка тесно связываются с пептидогликаном клеточной стенки эпителиальных клеток, что является важным не только в колонизации например, полости носа, но и способствует прикреплению к коже и развитию инфекции (Berne, et al., 2015; 2019). Этот же белок обеспечивает фиксацию стафилококка к различным погружным дивайсам, и протезам, в частности.

Коагулазопозитивность *S. aureus*, то есть способность продуцировать коагулазу, экстрацеллюлярный фермент, вызывающий свертывание плазмы крови, обусловлена способностью коллагенового адгезина (CNA) взаимодействовать с фактором Виллебранда и выполнять ведущую роль в инфекционном тромбообразовании. Помимо этого, из клеток *S. aureus* штамма «Newman» был выделен внеклеточный протеин Eap, способный связываться с белками плазмы крови – фибриногеном, фибронектином, протромбином.

У этого же штамма были описаны и другие связывающие фибронектин белки -FnBPs, определяющие способность к колонизации, и обеспечивающие многократное прикрепление к фибронектину клетки макроорганизма посредством тандемных β-застежек-молний. После прикрепления к поверхности клетки макроорганизма кооперация бактерий идет по принципам согласительного кворума, что повышает их выживаемость (Zubareva et al., 2010).

По сравнению со *S. aureus*, коагулазонегативные стафилококки (CoNS) характеризуются меньшей способностью вызывать острые, угрожающие жизни инфекции. Однако CoNS приобретают все большее значение как патогены, вызывающие инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом и после имплантации инородных материалов. CoNS вносят значительный вклад в заболеваемость и способствуют значительным социально-экономическим издержкам. Ожидаемые изменения в современной медицине, в частности, увеличение использования инородных материалов и рост числа пациентов с ослабленным иммунитетом, а также меняющиеся демографические факторы (увеличение количества возрастных пациентов) неизбежно будут способствовать увеличению количества инфекционных процессов, вызванных CoNS. Но увеличение числа штаммов мультирезистентных CoNS ограничит арсенал терапевтических препаратов и потребует оптимизации стратегий лечения. Поэтому уже в настоящее время необходимы более широкие эпидемиологические исследования, направленные на то, чтобы понять роль CoNS в качестве резервуара генов устойчивости и вирулентности и снизить риск заражения ими путем разработки инновационных материалов для эндопротезирования с целью предотвращения колонизации поверхностей инородных материалов, адаптированных к условиям инфицирования CoNS (Becker, 2020).

Наблюдаемый рост количества штаммов резистентной микрофлоры при ППИ, таких как метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) и метициллин-резистентный *S. epidermidis* (MRSE), а так же ванкомицин-резистентный энтерококк (VRE) значительно ос-

ложняет лечение ППИ с одновременным ухудшением его результатов (Shenoy et al., 2016). Например, Murgier J. C. соавт. указывает на распространённость метициллин-резистентности среди стафилококков более чем в 68% случаев (Murgier et al., 2016). По мнению ряда авторов, при лечении острой ППИ с резистентными штаммами микроорганизмов без удаления имплантата отмечается высокая доля неудовлетворительных результатов, достигающая значений 38–85% (Pansu et al., 2019). Причем при проведении двухэтапных ревизий при ППИ только в 84% случаев удается добиться полной эрадикации возбудителей (Pangaud et al., 2019). Причем, в зависимости от биологических свойств стафилококка, отмечается различная скорость его эрадикации при ППИ. При ретроспективном анализе скорости эрадикации *S. aureus* и *S. epidermidis* с чувствительностью к метициллину и резистентностью к метициллину при двухэтапной ревизии эндопротеза у пациентов с ППИ, вызванной MRSA, коагулазонегативными MRSE, метициллин-чувствительным *S. aureus* (MSSA) и метициллин-чувствительным коагулазонегативным стафилококком (MSSE) в течение 2 лет были выявлены значительные различия между группами. Показатели эрадикации были следующими: MSSA – 92,6%, MSSE – 95,2%, MRSA – 80% и MRSE – 54,2%. То есть скорость эрадикации у MRSE была наиболее низкой, по сравнению с пациентами с ППИ, вызванными MSSA, MSSE и MRSA (Hischebeth et al., 2019).

3.3.3. Грибковая инфекция в этиологии ППИ

На фоне значительного количества публикаций, посвященных бактериальной этиологии ППИ, имеется лишь немного клинических исследований грибковых ППИ. Грибковые перипротезные инфекции встречаются достаточно редко, их частота не превышает 1% случаев и часто ассоциируется с неблагоприятным исходом лечения (Nace et al., 2019). Наиболее распространенными видами грибов, ассоциированных с возникновением ППИ, являются

грибы рода *Candida* (Azzam et al., 2009). Причем *Candida albicans* встречается чаще других представителей данного рода при ППИ. Но и грибы вида *Candida parapsilosis* была обнаружена при ППИ коленного сустава (Xin et al., 2020).

F. Fuzini с соавт. приводит данные о 79 случаев ППИ, вызванной грибами *Candida albicans*, при лечении которой успешный результат был достигнут только в 63,27% случаев, что косвенно отражает сложность ее диагностики и эрадикации, так как данный вид возбудителя ППИ, как правило, идентифицируются лишь в бактериологических лабораториях с современным техническим оснащением (Fusini et al., 2020).

Пациенты с ослабленным иммунитетом или при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний считаются подверженными риску возникновения грибковых ППИ. При анализе результатов исследования 31 случая грибковых ППИ (13 тотальных эндопротезирований ТБС и 18 тотальных эндопротезирований КС), их частота за период с 1996 по 2014 год, по данным Brown с соавт., составила 0,9% из 3525 диагностированных ППИ. Различные виды грибов рода *Candida* составили 81% этих инфекций. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза грибковой ППИ составлял 68 лет. Средний период наблюдения после начала лечения составил 4 года. Частота сохранения имплантата при этих ППИ без ревизии была очень низкой и составила в группе больных с эндопротезом ТБС 44% через 2 года наблюдения, но немного превышала этот показатель в группе больных с эндопротезом КС – 70% также через 2 года наблюдения. Более того, клинические исходы протезирования были неудовлетворительными, с высокой частотой развития послеоперационных осложнений. Авторы данной работы заключают, что для решения клинической проблемы грибковых ППИ необходима разработка более эффективных протоколов лечения (Brown et al., 2018).

Приведенные выше данные согласуются с результатами другого исследовании 41 случая грибковых ППИ, в котором было уста-

новлено, что 61% из них были вызваны *Candida albicans*. При этом ППИ ТБС выявлялись в 51,2% случаев, коленного – в 46,3% случаев. По сравнению с бактериальными ППИ, случаи грибковых ППИ с большей вероятностью возникали на фоне антибактериальной фармакотерапии в течение предыдущих 3 месяцев (70,7% против 34%, P = 0,001), дренирование раны при грибковых ППИ продолжалось > 5 дней (48% против 9%, P = 0,0002), отмечался более низкий средний уровень СРБ (2,95 мг / дл по сравнению с 5,99 при бактериальных, P = 0,013) и меньшее количество лейкоцитов в СЖ (13,953 клеток / мм3 по сравнению с 33,198, P = 0,007), а также более высокая доля предшествующих двухэтапных ревизий эндопротеза (82,9% против 53,6%, P = 0,008). Пролонгированный дренаж раны и недавняя антибиотикотерапия были независимыми факторами риска грибковых ППИ. Учет этих факторов и клинических характеристик могут помочь прогнозировать возникновение грибковой ППИ у пациента и скорректировать стратегии комплексного лечения (Riaz et al., 2020).

Неординарный случай клинический случай грибковой ППИ был описан у 55-летней женщины с дегенеративным заболеванием суставов, которая перенесла сложное первичное эндопротезирование коленного сустава. Известно, что метамизол – сильнодействующий неопиоидный анальгетик, который широко используется для послеоперационной анальгезии после эндопротезирования. Однако в очень редких случаях у пациентов развивается метамизол-индуцированный агранулоцитоз (МИА), как серьезный побочный эффект, приводящий к иммунной недостаточности и повышающий больных восприимчивость к системной инфекции. В описанном клиническом случае через пять недель после эндопротезирования пациентка была повторно госпитализирована в стационар с острым септическим состоянием, панцитопенией, флегмонозным воспалением мягких тканей обеих рук и фибрилляцией предсердий. Пункция костного мозга показала вероятный МИА. При посеве крови был обнаружен *S. epidermidis*, тогда как мазки

из ран с обеих рук выявили инфицирование *Serratia marcescens*. Было начато лечение антибиотиками меропенемом и линезолидом. Кроме того, через десять дней после имплантации спейсера инфекция *Candida albicans* была обнаружена в культурах венозной крови и в мазках из ран флегмон обеих рук. Грибковая ППИ была успешно вылечена с помощью поэтапной ревизионной артропластики с имплантацией пропитанного вориконазоломспейсера с последующим 12-недельным курсом противогрибковой терапии (Oenning et al., 2020).

Клинические проявления грибковой ППИ имеют некоторые особенности. При ППИ грибковой этиологии инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами в очаге инфекции может формироваться не так быстро, как при бактериальной ППИ (Gengetal., 2016). Средняя продолжительность периода от появления первоначальных симптомов до постановки диагноза грибковой ППИ составляла 20 месяцев (от 5 до 72 месяцев). Средняя скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка при постановке диагноза составляли 56 мм/ч (диапазон от 30 до 89 мм/ч) и 2,25 мг/дл (диапазон от 0,11 до 3,97 мг/дл), соответственно. Грибковая ППИ была подтверждена с помощью культурального исследования перипротезной ткани лишь в 33% случаев. Среднее количество операций до окончательной установки эндопротеза составило 2,7 (диапазон от 1 до 5 раз). Средняя продолжительность использования противогрибковых средств, подтвержденная тестом на чувствительность, составляла семь месяцев (диапазон от 4 до 15 месяцев). Средний интервал между двумя операциями составлял 6 месяцев (от 1,5 до 15 месяцев). После двухэтапной ревизионной артропластики ни у одного пациента не было рецидивов грибковой инфекции в течение среднего периода наблюдения 66 месяцев (диапазон от 24 до 144 месяцев) (Kim et al., 2018).

Таким образом, несмотря на незначительную частоту случаев возникновения ППИ грибковой этиологии, данная инфекция представляет собой значительную проблему, сопровождающуюся

высокой долей неудовлетворительных результатов эндопротезирования суставов из-за сложности своевременной диагностики, обусловленной высокими требованиями к процессу культивирования, особенностям иммунологической реактивности пациентов, подверженных риску возникновения данной инфекции, стертой клинической картине, а также недостаточной эффективности медикаментозной терапии.

3.4. Мономикробные и полимикробные ППИ

В зависимости от количества идентифицированных клинически значимых микроорганизмов, выделяют мономикробные и полимикробные ППИ. По данным Wimmer et al., доля полимикробной инфекции у пациентов с ППИ составляет 48% (37/77). Было показано также, что наличие полимикробной микрофлоры снижают частоту излечения ППИ по сравнению с ППИ, вызванной одним патогеном, что позволяет предположить, что эти пациенты требуют более пристального внимания врача (Wimmer et al., 2016).

Между видами микроорганизмов, идентифицированными при мономикробных и полимикробных ППИ, наблюдались значительные различия. Энтеробактерии, коагулазонегативные стафилококки, энтерококки и грамотрицательные микроорганизмы, продуцирующие β-лактамазу (AmpC), чаще выявлялись при полимикробных инфекциях. Также наблюдались значительные различия в спектре микроорганизмов, выделенных при ранних и поздних полимикробных ППИ. У пациентов с ранними ППИ преобладали энтерококки и другие грамотрицательные микроорганизмы. Для хронических ППИ были значительно более распространены CoNS. *S. aureus* и β-гемолитические стрептококки (BHS) значительно чаще встречались при острых поздних ППИ, чем при ранних или поздних хронических ППИ. У 43% пациентов с острыми поздними ППИ при поступлении были получены и положительные посевы крови (Manning L, 2020). Распространенность поли-

микробной инфекции, анаэробов и кишечных Гр(-) бактерий была выше при ППИ ТБС, чем при ППИ КС. Высокая распространенность MRS, включая метициллин-резистентный *S. aureus* и MR-CoNS при ППИ, может служить основанием для необходимости более широкого охвата эмпирической антибактериальной терапией до получения результата бактериологического посева СЖ и перипротезных тканей. Хотя случаи грибковых и микобактериальных ППИ редки, грибки и микобактерии также следует принимать во внимание всякий раз, когда встречается стойкий, трудно поддающийся лечению случай ППИ (Tsai, et al., 2019).

Полимикробные ППИ особенно затрудняют выбор адекватной антибактериальной терапии и отрицательно влияют на исход лечения (Tay et al., 2016). Эту точку зрения разделяют Kavolus J.J. с соавт., которые отмечают, что mix- инфекция перипротезных тканей встречается в 10-25% случаев, а количество положительных результатов лечения такой инфекции значительно уступает результатам лечения монобактериальной ППИ (Kavolus et al., 2019).

3.5. Перипротезная инфекция, вызванная «Difficult-To-Treat» микроорганизмами

Приведенные выше факты о мультирезистентной микрофлоре сформировали понятие о так называемой «Difficult-To-Treat» (DTT) инфекции, трудной для лечения смешанной и полирезистентной инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой. Определение множественной лекарственной устойчивости бактерий было предложено в 2008 году Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и Европейским центром профилактики и контроля заболеваний (Magiorakos et al., 2012). Авторы определили 3 фенотипа устойчивости: множественная лекарственная устойчивость (MDR) как нечувствительность к ≥1 агенту в ≥3 антимикробных категориях; обширная лекарственная устойчивость (XDR) как восприимчивость, ограниченная ≤2 категориями;

и пан-лекарственная устойчивость (PDR) как нечувствительность ко всем агентам всех категорий противомикробных препаратов.

Однако в официальном документе Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) о проведении клинических испытаний препаратов для лечения лекарственно-устойчивых бактерий авторы предложили новую концепцию «крайней лекарственной устойчивости» в качестве альтернативы определения, данного Magiorakos для XDR класса. Они определили микроорганизмы XDR как устойчивые ко всем одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) систематически активным антибактериальным агентам, за исключением тех, которые значительно более токсичны или менее эффективны, чем альтернативные агенты (Whitepaper: recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens, 2012). Что касается грамотрицательных бактерий, эти авторы сообщили о штаммах, устойчивых ко всем утвержденным FDA агентам, за исключением аминогликозидов, тигециклина или колистина. В соответствии с этой концепцией, новое определение устойчивости к грамотрицательным инфекциям было недавно предложено Kadri S.S. с соавт, которые определили «difficult-to-treat resistance» (DTR) как ограничивающую лечение резистентность ко всем агентам первого ряда, включая все бета-лактамы и фторхинолоны. Это определение должно отражать использование агентов второго ряда, таких как упомянутые в официальном документе IDSA, которые характеризуются худшими фармакокинетическими свойствами и повышенным риском токсичности, что позволяет лучше прогнозировать неблагоприятный исход. Распространенность DTR в течение 5 лет, связанные с ним факторы риска и влияние на показатели внутрибольничной смертности были проанализированы с использованием очень большой когорты пациентов в США с грамотрицательными инфекциями кровотока (GNBSI) (Kadri et al., 2018).

В работе Giannella с соавт. также было проанализировано 1576 случаев DTR инфекции. На *Enterobacteriaceae* приходилось 88,7% Гр (-) инфекций кровообращения, при этом *E. coli* (n = 941) и *Kl. pneumoniae* (n = 326) были наиболее распространенными патогенами. *P. aeruginosa* были наиболее распространенными неферментативными бактериями (n = 130; 8,2%). В целом, 11% штаммов были определены как DTR и 13% как карбапенем-резистентные (CR). Эпизоды далее классифицировались как не-MDR (68,8%), MDR (21,9%), XDR (8,8%) и PDR (0,4%). Показатели распространенности DTR, CR и XDR были одинаковыми среди *Enterobacteriaceae* и *Acinetobacter baumannii*, тогда как у *P. aeruginosa* они различались. Все проанализированные определения устойчивости значительно улучшили прогноз 30-дневной смертности при введении в базовую многомерную модель в одинаковой степени: 9%, 10% и 11% для определений DTR (по Magiorakos) и CR, соответственно (Giannella et al., 2019).

Основными возбудителями DTT ППИ были *S. epidermidis* (14,5%), *E. coli* (12,7%), *S. aureus* и *Candida spp*. (9,1%). Количество полимикробных ППИ, число патогенов, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и смертность значительно различались между DTT ППИ и обычными ППИ ($p \leq 0,05$). Статистический анализ методом многофакторной логистической регрессии определил длительное пребывание в ОИТ и выявление DTT ППИ как факторы высокого риска смертности пациентов (Ull et al., 2020). В случаях DTT при ППИ Winkler T. с соавт., предлагает довольно радикальные клинические решения. При проблемных DTT-возбудителях, в связи с опасностью колонизации, он рекомендует, по возможности, избегать применения спейсеров. Далее автор указывает, что «при персистирующей ППИ, вызванной DTT-возбудителями, может быть показано трехэтапное лечение, так как для эффективной эрадикации указанных патогенов основным фактором является дополнительный интервал времени «без спейсера» (Winkler et al., 2016). Его предложение под-

тверждается следующими фактами. Так, А.В. Тутельян с соавт., в статье «Дормантное состояние микроорганизмов и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» привели данные, которы значительно расширяют знания об этиологии ППИ (Тутельян и др., 2015). На текущий момент накоплено большое количество доказательств фенотипической гетерогенности и пластичности генетически однородных популяций бактерий, что при воздействии на них бактерицидных доз антибиотиков обусловливает выживание немногочисленной устойчивой субпопуляции (0,001-1,0%) микроорганизмов на фоне гибели большинства. Причиной этого феномена является переход малого числа генотипически чувствительных к антибиотикам микроорганизмов в фенотип выживания (персистенции) в присутствии антибактериальных препаратов, сопровождающимся снижением метаболизма и экспрессии генов (Rittershaus et al., 2013; Maire et al., 2020). В соответствии с принятой точкой зрения эти микроорганизмы, названные «персистерами» (persister (англ.) – упорный, стойкий), не чувствительны к воздействию любых антибиотиков в их окружении вследствие снижения метаболизма. Описанное явление устойчивости, отличное от классической антибиотикорезистентности, получило название множественной лекарственной толерантности, или антибиотикотолерантности. Выживающие бактерии-«персистеры» не пролиферируют, в отличие от антибиотикорезистентностных микрорганизмов, несущих гены устойчивости к антибиотику. Другим отличием фенотипа антибиотикотолерантности микроорганизмов-«персистеров» является их способность при пересеве в свежую питательную среду полностью воспроизводить родительскую популяцию антибиотикорезистентных микроорганизмов, в которой также будет формироваться очень малочисленная субпопуляциямикрорганизмов-«персистеров». При повторном пересеве в свежую питательную среду антибиотикорезистентностныхмикрорганизмов в выросшей популяции все бактерии сохраняют генотип антибиотикорезистентности, т. е. способности размно-

жаться в присутствии данного антибиотика. При этом в популяции генетически устойчивых антибиотикорезистентностных микроорганизмов вновь будет присутствовать небольшая субпопуляция микроорганизмов-«персистеров», обеспечивающих выживание популяции при действии других стрессорных факторов (антибиотиков иной природы, других факторов микроокружения) (Тутельян и др., 2015). Именно эти данные о существовании бактерий-персистеров, вероятно, будут являться обоснованием для пересмотра показаний для применения цементных спейсеров с антибиотиками для лечения ППИ.

3.6. Нарушение состава микробиоты желудочно-кишечного тракта и транслокация бактерий в этиологии перипротезной инфекции

Микробиота, согласно современным представлениям, рассматривается как совокупность микроорганизмов, которые образуют экологическое сообщество на определенной территории (Lederberg et al., 2001; Marchesi et al., 2015). Организм человека содержит огромное разнообразие микроорганизмов, включающее множество бактерий, архей, вирусов и фагов, грибов и простейших, которые составляют его микробиоту (Stappenbeck, Virgin, 2016). С эволюционной точки зрения организм человека и его микробиота развивались как единая система, находящаяся в непрерывном кооперативном взаимодействии (Douglas, Werren, 2016).

Известно, что физиологический кишечный барьер формируется из механического клеточного барьера, внутриклеточных защитных функций, иммунологического барьера, а также нормальной резидентной кишечной микрофлоры и печеночно-кишечной оси. Повреждение этих компонентов физиологического кишечного барьера делает возможным транслокацию бактерий и токсинов из просвета кишечника в другие органы и ткани. Недостаточность кишечного барьера прежде всего характеризуется нарушением

всасывания питательных веществ, сопровождается изменением функциональной активности иммунных клеток и усиливает проницаемость стенки кишечника.

В ЖКТ человека обнаружены по меньшей мере, 1014 разновидностей микроорганизмов, принадлежащих к более, чем 2000 видам (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Комплекс разнообразных микроорганизмов, населяющих желудочно-кишечный тракт человека, называют кишечной микробиотой. Микробиота ЖКТ представляет собой сложную экосистему, оказывающую значительное влияние на многие аспекты физиологии организма и выполняющую важнейшие функции в сохранении здоровья человека, включая метаболизм нутриентов, поддержание физиологического гомеостаза и функционирования иммунной, нервной и эндокринной систем, резистентности к инфекционному воздействию посредством тесной симбиотической взаимосвязи с клетками организма – хозяина (Bäckhed et al., 2005). Целостность слизистого барьера кишечника важна для развития и поддержания гомеостаза иммунной системы (Human Microbiome Project Consortium, 2012). Иммунная система слизистой оболочки кишечника (СОК) тесно взаимодействует с кишечной микробиотой. Баланс иммунной системы СОК играет ключевую роль в гомеостазе и защите организма от инфекции. Кишечная микробиота продуцирует множество иммуногенных веществ. Например, сложные липополисахариды на клеточной поверхности грамотрицательных бактерий вызывают фекальный иммунный ответ. В некоторых случаях иммуногенные вещества проходят через стенку кишечника, особенно при нарушении целостности СОК, вызывая дальнейшее ее повреждение (Khan et al., 2019).

Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника имеет немаловажное значение в патогенезе инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов не только хирургического профиля. Предполагают, что она лежит в основе некоторых случаев формирования ППИ (Alverdy et al., 2017; Lederer et al., 2017).

В отношении роли микробиоты ЖКТ при ППИ были сформулированы две основные гипотезы. Во-первых, микробиом кишечника связан с иммунной системой и участвует в поддержании ее реактивности, следовательно, нарушения микробиоты сопровождаются изменениями иммунологического реагирования, а во-вторых, изменения в микробиоме кишечника могут влиять на восприимчивость пациентов к ППИ (Tan, 2019). Кроме того, полагают, что в возникновении ППИ возможно вовлечение феномена бактериальной транслокации. «Транслокация» – феномен или термин, который появился в медицинской литературе в конце XIX века. R. Berg определял транслокацию бактерий как прохождение жизнеспособных бактерий и их токсинов из ЖКТ через слизистую оболочку в экстраинтестинальные участки макроорганизма (в мезентериальные лимфатические узлы, печень, селезенку, системный кровоток). Транслокация бактерий выявляется при стрессе, травмах, ожогах, шоковых состояниях, кишечной непроходимости (Berg, 1985). Факт возможности экстраинтестинального появления жизнеспособной резидентной микрофлоры ЖКТ заставляет клиницистов пересматривать такие понятия как стандартная асептика и антисептика, так как речь идет об «эндогенном» инфицировании (Кирилина с соавт., 2015).

Стабильность состава кишечной микрофлоры у здорового человека поддерживается с участием ряда механизмов. К ведущим факторам макроорганизма, лимитирующим бактериальный рост в тонкой кишке, относятся продукция соляной кислоты и кишечная моторика. На состав кишечной микрофлоры определенное влияние оказывают целостность слизистой оболочки кишечника, секреция слизи, пищеварительных ферментов, иммуноглобулинов, особенно секреторного IgA, объем десквамированного кишечного эпителия, а также компоненты пищи. К факторам физиологии бактерий, поддерживающим их нормальный состав в кишке, относятся: конкуренция за использование питательных веществ; изменение внутрипросветного уровня pH, продукция токсичных метаболитов, энзимов, антибиотиков типа колицинов, утилизация

кислорода аэробами. Нормальные кишечные бактерии не проникают во внутреннюю среду организма благодаря существованию барьерной функции слизистых оболочек ЖКТ. Кишечная цитопротекция включает преэпителиальный, эпителиальный и постэпителиальный защитный слизистый барьер (Волков, 2010).

Некоторые исследователей предположили, что усиление межклеточной кишечной проницаемости, наблюдаемой у пациентов в критических состояниях, приводит к увеличению случаев транслокации бактерий и токсинов из просвета кишечника в системный кровоток, что приводит к инфекционным осложнениям, таким как сепсис и синдром полиорганной недостаточности (Ziegler et al., 1985; Deitch, 1989). Снижение барьерной функции кишечника приводит к микробной (бактериальной) транслокации, при которой некоторые жизнеспособные микроорганизмы и их токсины способны преодолеть поврежденную кишечную стенку. Незначительное количество микроорганизмов способно преодолеть слизистую оболочку кишечника и вне патологии, однако при попадании в общий кровоток уничтожаются купферовскими клетками печени.

В настоящее время известно, что не все микроорганизмы способны преодолеть кишечный барьер. Более высокую способность к транслокации имеют энтеробактерии, кишечная палочка, протей, сенная палочка и другие энтеробактерии. Средний уровень транслокации наблюдается у грамположительных аэробов, а облигатные анаэробы характеризуются очень низкой способностью к транслокации. Отмечают наличие прямой зависимости уровня транслокации микроорганизмов от их концентрации в кишечнике. Так, по данным R. Berg, проникновение микроорганизмов из кишечника в экстраинтестинальные ткани происходит, если их популяция в слепой кишке достигает как минимум 10^8-10^9 КОЕ на 1 г (Berg, 1985). Усиливаться транслокация бактерий может при качественном и количественном изменении состава микрофлоры кишечника, а также при нарушенном местном (энтеральном) иммунитете. Транслокация имеет определенные закономерности.

Первичной локализацией бактерий из ЖКТ являются регионарные мезентериальные лимфоузлы, откуда далее они попадают в печень, селезенку и в системный кровоток. Причем имеются и временные закономерности транслокации, потвержденные в эксперименте на животных, но не доказанные у человека. Было показано, что транслокация в мезентериальные лимфоузлы в 1-е сутки определялась у 60%, на 3-й день – у 100%, на 7 сутки у 83% – после трансплантации кишечника у мышей (Deitch, 2002).

Нормальная перистальтика кишечника предотвращает развитие транслокации бактерий. Во многом невыясненным остается вопрос о регуляции транслокации бактерий через кишечную стенку. Считают, что характер транслокации определяют следующие факторы: состояние слизистой кишечника, иммунной системы и индигенной микрофлоры (Никитенко с соавт., 2001). К гиперколонизации бактерий в слепой кишке способно привести применение некоторых антибиотиков в течение нескольких дней, что было доказано в эксперименте на животных. Также проницаемость кишечного барьера повышается при гипоксии клеток, воспалительных реакциях, снижении метаболизма, ожогах, травмах, хирургических вмешательствах, иммунодепрессии и различных видах стресса. Бактерии могут проходить через проницаемую кишечную стенку несколькими способами: через М-клетки, с помощью мигрирующих фагоцитов, а также через эпителиальные клетки и межклеточные пространства. Известно, что морфологически энтероциты тонкой кишки характеризуются наличием большого количества микроворсинок, в то время как энтероциты в области лимфоидных образований лишены микроворсинок. Такими энтероцитами и являются М-клетки, которые на апикальной части имеют большое количество бета-1интегринов, необходимых для инвазин-зависимого проникновения бактерий. Взаимодействие инвазина бактерий с бета-1 интегрином приводит к поглощению бактерий из просвета кишечника с образованием везикул. Причем транспортировка бактерий через межклеточное пространство в

Пейеровы бляшки происходит без изменения содержимого эндоцитозных пузырьков, так как в М-клетках нет собственных лизосом. Антигены, поступающие из полости кишечника, активируют лимфоциты, которые располагаются в межэпителиальных складках. В результате происходит стимуляция иммунного ответа в лимфоидной ткани кишечника. Наряду с этим из М-клеток бактерии могут диссеминировать в соседние энтероциты после взаимодействия с их базолатерально расположенными бета-1 интегринами. Непосредственно через М-клетки проникают такие микроорганизмы, как шигеллы, сальмонеллы, энтероинвазивные кишечные палочки. Бактерии могут переноситься через кишечный эпителий и проникать во внутренние органы при помощи фагоцитирующих клеток, то есть мигрирующие макрофаги играют роль «троянского коня». Фагоцитоз наиболее значим для многослойного эпителия, например буккального. Эпителий кишечника включает в себя также клетки Панета, которые располагаются на дне крипт и способны к активному фагоцитозу микроорганизмов. При детальном исследовании внутри данных клеток были обнаружены патогенные бактерии. Проникновение бактерий через межклеточное пространство сопряжено с наличием неповрежденного эпителиального слоя с энтероцитами и гликокаликсом на их поверхности. Данный процесс является энергозатратным в виде энергии АТФ. Следовательно, при адекватном энтеральном питании бактериальная транслокация через межклеточное пространство невозможна. Говоря о бактериальной транслокации, стоит отметить, что эндотоксин – один из факторов, способствующих транслокации бактерий. В здоровом кишечнике поддерживается некий гомеостаз между эпителиальными клетками и структурами собственных бактерий. Однако при попадании эндотоксина в преэпителиальный слой нарушается геометрия бактериальных антигенов, в результате чего профессиональные фагоциты, эпителиальные клетки воспринимают микрофлору хозяина как чужеродную, это приводит к усилению бактериальной транслокации. Необходимо

заметить, что поврежденный кишечник практически полностью утрачивает барьерные функции, и микроорганизмы с эндотоксинами преодолевают стенку кишечника без особых усилий. Одним из звеньев бактериальной транслокации и развития воспалительной реакции являются микроциркуляторные и гемореологические нарушения. При этом наблюдается корреляционная связь с выраженностью воспалительных изменений, таких как истончение стенок сосудов, вазодилатация, застойные явления в капиллярах и отек, а также нарушение мембран энтероцитов с дальнейшей их деструкцией. Транслокацию бактерий из кишечника в кровоток у человека выявить весьма сложно. Диагностика бактериальной транслокации на сегодняшний день основана на бактериологическом исследовании биологических жидкостей и тканей, а также на выявлении косвенных признаков миграции бактерий. Уровень микробной транслокации возможно также оценить определением суммарной бактериальной 16_S рибосомной ДНК (рДНК) в плазме крови с использованием количественной ПЦР. Данный способ позволяет проанализировать до 90% бактерий. Оценка системной микробной транслокации в организме имеет решающее значение для выявления воспаления, активации врожденного иммунитета и иммунной реакции ((Волков, 2010; Дремина с соавт., 2018).

Общепризнано, что пациенты с заболеваниями суставов вынуждены длительное время принимать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) различных классов для уменьшения болевого синдрома. Побочным действием данных фармакологических препаратов является НПВС – ассоциированное поражение слизистой ЖКТ, повреждение митохондрий, нарушение межклеточных связей между энтероцитами, приводящее к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника для потенциальных патогенов и активации нейтрофилов. Установлена также роль нарушения микроциркуляции в слизистой, вызывающая подавление продукции простагландинов и оксида азота. Пусковую роль в НПВП-опосредованном повреждении тонкой кишки может играть про-

никновение резидентной кишечной микрофлоры в межклеточные пространства слизистой оболочки кишечника (Kirilina et al., 2015). Дальнейшее изучение этой проблемы позволит улучшить результаты лечения пациентов хирургического и ортопедического профиля.

Результаты экспериментальных исследований подтверждают роль микробиоты ЖКТ в формировании риска развития ППИ (Christopher et al., 2019). В 2019 г. вышла статья «Disruption of the Gut Microbiome Increases the Risk of Periprosthetic Joint Infectionin Mice», в которой также излагается гипотеза о влиянии дисбиоза кишечника на риск развития ППИ. У животных с экспериментальным титановым имплантом и дисбиозом кишечника в отсутствие терапии отмечалось повышение сывороточного амилоида А, маркера системной инфекции, увеличение количества нейтрофилов и лимфоцитов, а также увеличение смертности до 50%. Авторы полагают, что нарушение состава микрофлоры изменяет иммунологическую реактивность и снижает устойчивость к инфекции. (Hernandez et al., 2019). У хирургических пациентов, наряду с антибактериальной терапией, нарушение микробиоты происходит при массивной кровопотере, повреждении мягких тканей, увеличении времени оперативного вмешательства. Превентивное и лечебное назначение пробиотиков и синбиотиков перспективно для профилактики дисбиоза и ассоциированных с ним нарушений иммунологической реактивности, а также инфекционных осложнений.

На сегодняшний день в литературе представлены убедительные доказательства возможности транслокации бактерий из слизистой ротоглотки. Так, ряд грамположительных бактерий – *Rothia (mucilaginosa, dentocariosa), Streptococcu sanginosus (Actinomyces odontolyticus*), которые являются частью нормальной микрофлоры ротовой полости и полости носа, и обычно связаны с развитием кариеса и пародонтита, зарубежными и отечественными авторами рассматриваются как возбудители ППИ, что объясняется гематогенным путём распространения одонтогенной инфекции (Sheraliev et al., 2019; Ramanan et al., 2014).

Показана возможность транслокации бактерий с поверхности кожи пациентов. Выявление в предоперационном периоде *Cutibacterium*> 1 на коже пациенток предсказывало наличие индуцированной *Cutibacterium* ППИ с точностью 89%, а процентное содержание *Cutibacterium* кожи ≥75% предсказывало присутствие положительной культуры *Cutibacterium* при ППИ с точностью до 94%. Для пациентов мужского пола предоперационное значение *Cutibacterium* кожи > 1 предсказывало наличие культурально-положительных *Cutibacterium* ППИ с точностью 91%, а содержание *Cutibacterium* ≥75% предсказывало присутствие положительных культур *Cutibacterium* ППИ с точностью до 100% (Matsen et al., 2020).

Дальнейшее изучение этого феномена, вероятно, позволит уменьшить частоту развития ППИ путём разработки новых методов ее профилактики с учетом возможности транслокации бактериальной микрофлоры, рациональной предоперационной подготовки и более тщательных критериев отбора пациентов для плановой операции эндопротезирования. Результаты исследований ряда авторов демонстрируют, что сбалансированный состав микробиоты кишечника повышает иммунитет макроорганизма как к кишечным, так и к внекишечным патогенам, купирует нейровоспаление и улучшает когнитивные функции в послеоперационном периоде (Yang et al., 2018).

Модуляция микробиоты ЖКТ заключается в восполнении пула представителей нормальной микробиоты путем включения в диету пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков для предотвращения повышения проницаемости кишечного барьера, системной бактериемии, улучшения метаболизма в клетках кишечного эпителия и ослабления местных и системных воспалительных реакций. Поэтому поддержание численности и состава микробиоты ЖКТ при хирургическом вмешательстве имеет крайне важное значение (Haak et al., 2018). Для снижения риска развития ППИ особое внимание должно уделяться профилактике нарушений состава микробиоты, их диагностике и коррекции у пациентов ортопедического профиля.

ГЛАВА IV

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ БИОПЛЕНКИ В ЭТИОЛОГИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1. Бактериальные биопленки – форма существования сообщества микроорганизмов на поверхности субстратов

Исследования механизмов развития инфекционного процесса, включая образование персистирующих форм микроорганизмов, не могут не учитывать наличия особого биологического явления – формирования бактериальных биопленок. Растущее с каждым годом количество доказательств, основанных на результатах исследования бактериальной культуры из перипротезных тканей и методов обнаружения нуклеиновых кислот возбудителей инфекции позволило заключить, что ППИ обычно связаны с образованием бактериальных биопленок, которые чаще всего являются полимикробными.

Прокариоты в природе существуют в двух физиологических формах, которые реализуют различные стратегии выживания. Свободно живущие популяции микроорганизмов с интенсивным клеточным делением и развитыми системами активной и пассивной подвижности, быстро распространяющиеся в среде, относят-

ся к планктонным формам. «Оседлые» или сессильные формы (sessile cells) обладают механизмами специфической адгезии, они характеризуются медленной скоростью роста популяций и способностью к агрегации и формированию клеточных консорциумов. Популяции сессильных клеток формируют бактериальные биопленки – плотные, связанные с поверхностью сообщества микроорганизмов, фиксированных при помощи адгезии на поверхности субстрата, со сложной системой регуляции физиологических процессов, основанной на межклеточной коммуникации (Costerton, 2007).

Бактериальная биопленка была впервые описана в 1978 году как структурированное сообщество микроорганизмов, прилипающих к поверхности и синтезирующих внеклеточный матрикс, состоящий преимущественно из полисахаридов (Costerton et al., 1978). Формирование биопленок представляет собой особое поведение бактерий, вызванное близостью какой-либо поверхности, пригодной для адгезии, и вовлекающее сложные сигнальные сети. Еще изобретателем микроскопа Энтони Ван Левенгуком были описаны скопления бактерий в зубном налете на поверхности зубной эмали 1684 году. В своем отчете для Лондонского королевского общества он написал: «Количество этих анималкулов в налетах на зубах человека очень велико. Я считаю, что они превышают количество мужчин в королевстве» (Biofilms: The Hyper text book, 2011).

Биопленки, которые формируются на поверхностях самых различных приборов и материалов, вызывают серьезные проблемы в функционировании оборудования, приводят к экономическим потерям как в промышленном секторе, так и в медицине. Бактерии способны колонизировать и образовывать биопленки практически на всех типах поверхностей, включая натуральные и синтетические. Сообщества биопленок вызывают накопление биомассы на твердых поверхностях, например, в морском судоходстве, обслуживании различных водных систем. Образование биопленок, содержащих потенциальные патогены для человека, известно в

пищевой промышленности, системах питьевого водоснабжения, медицинских учреждениях.

Бактерии относятся к числу первых микроорганизмов, которые оседают и колонизируют субстраты в морской среде, и впоследствии могут способствовать прикреплению и колонизации более крупных организмов-«обрастателей», таких как водоросли, мидии и ракушки. При этом морские биопленки вызывают биообрастание (deCarvalho et al., 2018). Наличие биопленок на оборудовании и в окружающей среде пищевой промышленности представляет значительный риск для безопасности пищевых продуктов (Galie et al., 2018). Биопленки – преобладающий способ роста бактерий и одна из основных проблем в системах распределения питьевой воды (Liu et al., 2016; Perst et al., 2016). Биопленки оказывают огромное влияние на промышленные машины, работающие во влажной среде, в то время как в биологических системах их влияние еще больше усложняется реакцией организма-хозяина. Особую озабоченность вызывает угроза развития бактериальной биопленки в организме человека, поскольку инфекции, опосредованные биопленкой, трудно диагностировать, а высокоэффективных методов лечения практически нет. Появляется все больше доказательств того, что образование биопленок является одним из механизмов хронизации инфекции и развития толерантности к терапии антибиотиками (McConough et al., 2014; Tzeng et al., 2014).

4.2. Биопленки в медицине и здравоохранении

В настоящее время общепризнано, что бактериальные биопленки оказывают значительное влияние на систему здравоохранения в связи с развитием внутрибольничных инфекций. По оценкам Национального института здоровья США (NIH), бактериальные биопленки вызывают 65% острых инфекционных заболеваний и более 80% хронических инфекций. Кроме того, образующие

биопленку бактерии способствуют возникновению множества опасных для жизни инфекционных заболеваний у людей, таких как средний отит, пародонтит, инфекционный эндокардит, хроническая раневая инфекция и остеомиелит (Southey-Pilligetal., 2005; Akyildiz et al., 2013; Masters et al., 2019). Так, биопленка *Haemophilus influenzae* является одним из возбудителей среднего отита (Akyildiz et al., 2013). Пародонтит обычно вызывается биопленками *Pseudomonas aerobicus* и *Fusobacterium nucleatum* (Jamal et al., 2018). Считается, что микроорганизмы, образующие биопленки, составляют более 65% всех микробных инфекций и демонстрируют высокую устойчивость к антимикробным агентам и компонентам системы защиты организма-хозяина (как врожденной, так и адаптивной) (Jamal et al., 2018; Ciofu, Tolker-Nielsen, 2019). При этом бактериальные биопленки оказывают огромное влияние на здоровье человека.

Сессионные клетки могут колонизировать различные медицинские устройства, такие как катетеры любого типа, контактные линзы, сердечные клапаны и протезы, эндотрахеальные трубки. Как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии могут прикрепляться к поверхности этих устройств и образовывать биопленки, но наиболее часто регистрируемые биопленки формируют *S. aureus, S. epidermidis* и *Ps. aeruginosa* (Shokouhfard et al., 2015; Khatoon et al., 2018). По оценкам ученых, около двух третей инфекций, связанных с постоянными устройствами, вызываются стафилококками (Khatoon et al., 2018). Образование биопленок при этом ведет к возникновению тяжелых катетер-, вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений, сепсиса. Было показано, что на поверхности хирургического шовного материала также образуются биопленки (Kathju et al., 2009, 2010; Edmiston et al., 2015 König, 2015; Gominet et al., 2017). Непатогенные бактерии, комменсалы человека, также существуют в виде сложных мультивидовых сообществ, образуя микроценозы кожи, кишечника, слизистых (Hall-Stoodley, 2009).

4.3. Биоремедиация биопленками

Биопленки способны оказывать не только негативные, но и позитивные воздействия, например, в процессе биоремедиации. Биоремедиация-это процесс, в котором живые организмы или их производные используются для преобразования опасных веществ из окружающей среды (почвы, воды и воздуха) до менее или безвредных соединений (van Dillewijn et al., 2009). Считается, что это более приемлемый вариант, чем обычные меры физического и химического восстановления, с точки зрения материальных затрат и экологической безопасности. Более того, методы биоремедиации с использованием биопленок демонстрируют более высокую эффективность в преобразовании токсичных отходов из-за улучшенной биодоступности загрязняющих веществ для микроорганизмов и повышенной приспособляемости микроорганизмов к различным токсичным соединениям (Upadhyayula, Gadhamshetty, 2010). Этот процесс обычно происходит в рамках микробного метаболизма и основан на ферментативной атаке микробов для преобразования загрязнителей окружающей среды в безвредные продукты (Karigar, Rao, 2011). Многие микроорганизмы способны преобразовывать широкий спектр загрязнителей окружающей среды в нетоксичные формы (van Dillewijn et al., 2009). Микробная биоремедиация может проводиться на месте заражения (insitu) или за пределами места заражения (exsitu) (Kapley, Purohit, 2009). Этого можно добиться за счет дополнительного включения питательных веществ (биостимуляция) или путем добавления микробов в загрязненные участки (биоаугментация) для ускорения процесса трансформации (Mangwani et al., 2016).

4.4. Методы выявления бактериальных биопленок при перипротезной инфекции

Присутствие биопленок на извлеченных инфицированных имплантатах легко обнаружить стандартными лабораторными мето-

дами, кроме того, они могут быть непосредственно визуализированны методами микроскопии. По сравнению со свободно плавающими, планктонными бактериями, бактерии в биопленках труднее культивировать, они обладают дополнительными механизмами уклонения от иммунного надзора и устойчивости к антибиотикам, что затрудняет обнаружение и ликвидацию таких инфекций. Разработка терапевтических стратегий в отношении биопленок нацелена на механизмы их образования и те средства, с помощью которых бактерии взаимодействуют друг с другом, чтобы сформировать у себя особые функции, например, такие, как у клеток-персистеров внутри биопленки. Хотя некоторые методы, такие как обработка ультразвуком (Erivan, et al., 2018), могут помочь диагностировать биопленку, существует значительный пробел в понимании пространственного расположения биопленок на конкретных компонентах и о том, являются ли определенные материалы или особенности компонентов более или менее благоприятными для образования биопленок (Swearingen, et al., 2016).

4.5. Экологическая конкуренция микроорганизмов

Взаимодействие микроорганизмов в структуре биопленок соответствует принципам экологической конкуренции. Под конкуренцией понимают взаимоотношения между организмами одного или разных видов, соревнующихся за одни и те же ресурсы внешней среды при их недостатке. Конкуренция может быть пассивной, когда происходит потребление ресурсов внешней среды, необходимых обоим организмам, или активной, в результате которой происходит подавление одного организма другим в результате образования определенных продуктов обмена. В микробиологии понятие конкуренции обычно распространяют лишь на взаимоотношения между микроорганизмами, хотя возможны и конкурентные отношения между микро- и макроорганизмами, например почвенные микроорганизмы конкурируют с высшими растениями

за элементы минерального питания. В конкурентной борьбе микроорганизмы могут следовать различным стратегиям: r-стратегии (r – показатель скорости логарифмического роста популяции в нелимитирующей среде) или К-стратегии (К – показатель верхнего предела численности популяции). При обилии пищи микроорганизмы, следующие r-стратегии быстро размножаются и получают преимущество, но в неблагоприятных условиях они быстро отмирают. При использовании К-стратегии микроорганизмы расходуют больше ресурсов на поддержание жизнеспособности, размножаются медленнее, но зато лучше сохраняются в неблагоприятных условиях. В зависимости от условий внешней среды получают преимущество микроорганизмы, следующие той или иной стратегии, причем имеют значение изменения среды как в пространстве, так и во времени. Взаимосвязь между микроорганизмами проявляется и при различных инфекционных болезнях животных и человека. Так, гемофильные бактерии проявляют свое патогенное действие в организме в сообществе с различными сапрофитами – стафилококками, кишечной палочкой (Румянцев, 1984; Звягинцев с соавт., 1986).

Экологическая конкуренция микроорганизмов включает в себя все негативные эффекты влияния одной клетки на приспособляемость других клеток, которая может быть случайной или результатом эволюционной адаптации для нанесения вреда другим микроорганизмам. Внутри биопленок экологическая конкуренция часто бывает интенсивной, особенно среди штаммов с перекрывающимися потребностями в питательных веществах. Ключевым результатом конкуренции бактерий является то, что она формирует бактериальные регуляторные сети. Как утверждается в гипотезе восприятия конкуренции, естественный отбор должен отдавать предпочтение тем клеткам, которые могут обнаруживать и соответствующим образом реагировать на негативное влияние, причиняемое конкурирующими штаммами.

Бактерии используют сложные регуляторные сети, чтобы справиться со стрессовыми воздействиями внешней и внутренней среды, но функция этих сетей в естественной среде обитания еще

плохо изучена. Гипотеза восприятия конкуренции утверждает, что бактериальные системы реакции на стресс могут служить для выявления экологической конкуренции, но изучение регуляторных реакций в различных бактериальных сообществах является еще более сложной задачей.

С целью изучения регуляторных реакций бактерий, в работе Lories B. с соавт., для скрининга генома *S. typhimurium* на предмет локусов, которые на уровне одной клетки реагируют на условия жизни с конкурирующих штаммов *S. typhimurium* и *E.coli* в биопленках, использовали дифференциальную индукцию флуоресценции. Этот скрининг показал, что присутствие конкурирующих штаммов стимулирует экспрессию генов, связанных с производством матрикса биопленки (сигнальный путь CsgD), эпителиальной инвазией (система инвазии SPI1) и, наконец, химическим оттоком и толерантностью к антибиотикам. Эти регуляторные изменения приводят к прогнозируемым фенотипическим изменениям в биопленке, инвазии клеток и формированию толерантности к антибиотикам. Было показано, что эти изменеия возникают в результате активации основных стрессовых реакций клетки, что обеспечивает прямую поддержку гипотезы восприятия конкуренции. Более того, инактивация системы секреции типа VI (T6SS) конкурента аннулирует ответы на конкуренцию, указывая на то, что повреждение клеток активирует систему ответа на стресс T6SS . Следовательно, использование стрессовых реакций для обнаружения и реагирования на конкуренцию важно для формирования основных фенотипов микроорганизмов, включая образование биопленок, вирулентность и толерантность к антибиотикам (Lories, 2020).

4.6. Структура и фазы развития биопленок

Биопленки представляют собой сообщества микроорганизмов, удерживаемые вместе самопроизведенным полимерным матриксом, в основном состоящими из полисахаридов, белков и внекле-

точной ДНК (Tremblay et al., 2013). Биопленка может состоять из одного вида микробов или комбинации различных видов бактерий, простейших, архей, водорослей, нитчатых грибов и дрожжей, которые прочно прикрепляются друг и к другу, и к биотическим или абиотическим поверхностям. Было показано, что способность микроорганизмов образовывать биопленки является их адаптационным свойством (Koczan et al., 2011).

Рост бактерий в биопленках – это естественный процесс. Все микроорганизмы могут быть «оседлыми», сессильными, и жить прикрепленными к поверхности. Этот режим существования бактериального сообщества отличается от так называемого «планктонного» роста, при котором бактерии изолированы и мобильны в окружающей среде. Причем сессильные клетки отличаются от планктонных по своей морфологии, физиологии и профилю экспрессии ряда генов. Способность прилипать и расти на поверхности в виде биопленки – особая стратегия выживания, позволяющая колонизировать окружающую среду микроорганизмами, повышение их продуктивности и эффективности взаимодействия (Roder et al., 2018), а также устойчивости к влиянию окружающей среды (DangandLovell, 2016). Бактерии непрерывно переходят с планктонного фенотипа на оседлый. Такое изменение функционального состояния является стратегически важным для клетки, поскольку позволяет быстро адаптироваться к изменяющимся условиям микроокружения (Lebeaux, 2012; Rowson, 2016; Flemming, Wuertz, 2019). Как уже указывалось выше, изучение биологии и генетики выживающих единичных клеток после воздействия антимикробных препаратов позволило открыть особый субфенотип популяций клеток-персистеров (persisters cells). (Keren, 2004). Персистеры – это обычные клетки, проявляющие специфический покоящийся фенотип в сочетании с высокой толерантностью к воздействию антибиотиков. Их существование было описано много лет назад (Bigger, 1944). Для этих бактерий характерно подавление транскрипции генов, участвующих в подвижности и выработке

энергии. Следовательно, поскольку они находятся в неактивном состоянии, противомикробные препараты могут связываться со своими молекулами-мишенями, но не нарушать жизненный цикл таких бактерий (Lewis, 2005). Присутствие микроорганизмов-персистеров может быть обнаружено в бактериальных культурах посредством исследования процесса двухфазной гибели, индуцированной воздействием бактерицидных концентраций антибиотиков, которые быстро уничтожают чувствительную бактериальную популяцию. Но далее следует гораздо более медленная вторая фаза гибели клеток, отражающая неэффективное уничтожение клеток-персистеров. Наконец, прекращение лечения позволяет обновить бактериальное сообщество за счет регенерации выживших микроорганизмов (Conlon et al., 2015). В биопленках эта субпопуляция составляет до 1–5% от всей клеточной массы (Balaban, 2004). Фенотип персистеров характеризуется замедлением всех физиологических процессов и толерантностью к действию различных внешних факторов, в том числе и антимикробных препаратов. Каждая бактерия имеет способность дифференцироваться в клетку-персистер, но лишь немногие из них действительно делают это во время ранней экспоненциальной фазы роста. Настоящая популяция персистеров формируется во время средней экспоненциальной фазы, и, наконец, они достигают около 1% от общей популяции на стационарной фазе роста. Это фенотипическое преобразование может быть вызвано различными стимулами или стрессом, такими как воздействие антибиотиков, которые являются предиктором непосредственной угрозы гибели для клеток (Harms et al., 2016; Fisher et al., 2017). В перестройку клеточной физиологии персистеров вовлечено множество генетических систем клетки. Явления, приводящие к тому, что отдельные клетки будут медленно расти в быстрорастущей популяции, связаны с системами, которые не поддаются стохастическим молекулярным циклам, и обязательно включают как минимум два компонента, которые служат для «переключения» клеток между состоянием роста и покоя.

Подмножество таких явлений известно как пары токсин-антитоксин (ТА-модули) (Page, 2016; Holden, 2018). Хромосомные ТА-модули это генетические системы, которые позволяют переживать бактериям экстремальные условия среды обитания через состояние метаболического покоя. ТА-модули экспрессируют клеточные токсины и антитоксины, которые находятся в цитоплазме в связанном состоянии. После длительного воздействия негативных экзогенных факторов происходит интенсивная экспрессия цитотоксинов, которые блокируют процессы трансляции. Токсин проявляет свою функцию до тех пор, пока клетка не окажется в благоприятных условиях, что является сигналом для активации экспрессии генов антитоксина. Следствием этого является связывание токсина в протеиновый комплекс и нормализация метаболических процессов клетки. Сами токсины способны оказывать разнонаправленное цитотоксическое действие на различные аспекты метаболизма клетки. Следовательно, происходит «выключение» метаболизма, приводящее к состоянию покоя. Все факторы иммунной защиты способствуют элиминации планктонных форм бактериальных клеток вне биопленок. Антитела, компоненты системы комплемента и профессиональные фагоциты не способны проникать через экзополисахаридный слой. Антибиотики же способны проникать сквозь этот барьер и уничтожать микроорганизмы внутри самой биопленки с различной степенью эффективности. Но выжившие клетки – персистеры с их толерантностью и внушительной способностью к выживанию остаются при этом жизнеспособными. После прекращения антибактериальной терапии вновь начинается синтез и накопление в клетках – персистерах антитоксинов, а цитотоксины нейтрализуются. Клетки начинают пролиферировать, возобновляется бактериальная коммуникация и таким образом восстанавливается материнская популяция. Для макрооорганизма этот процесс сопровождается хронизацией инфекции, появлением клинико-лабораторных признаков заболевания, связанных с повторной активацией иммунной системы и действием вирулент-

ных факторов клеток бактерий. С ростом популяции происходит формирование вокруг биопленки иммуносупрессорного микроокружения и вторичного синтеза протективной системы матрикса биопленки (Balaban, 2004).

Предполагается, что стохастические модификации экспрессии генов также могут приводить к фенотипическому переключению вместе с избыточной экспрессией специфических белков модуля токсин-антитоксин. Обычно токсиновые части нейтрализуются их антитоксинами, но при клеточных стрессах протеазы чрезмерно экспрессируются и разрушают антитоксиновые белки. В этом случае модули токсинов могут оказывать токсическое действие на бактерии. Экспрессия многих других соединений, и активация различных сигнальных путей, участвующих в формировании персистерного фенотипа, может быть индуцирована стимулами окружающей среды (DelPozo, 2018).

Биопленки, безусловно, являются предпочтительным образом жизни для бактерий, в основном в разнообразных экологических нишах с ограниченными питательными ресурсами (Flemming, et al., 2019). Как правило, образование бактериальной биопленки зависит от взаимодействия между бактериальными клетками, субстратами и окружающей средой (VanHoudt, Michiels, 2010). Бактерии образуют биопленки в ответ на внешние стрессы, такие как УФ-излучение, высыхание, ограниченное количество питательных веществ, экстремальная кислотность, повышенная температура и давление, высокие концентрации соли, воздействие противомикробных агентов (Lopez et al., 2010; Galie et al., 2018).

Образование биопленок – это сложный комплексный динамический многоступенчатый процесс, состоящий из нескольких этапов. Их формирование начинается с обратимого прикрепления к поверхностям с помощью межмолекулярных физических сил, а затем продолжается при помощи выработки внеклеточных полимерных субстанций (EPS), которые позволяют клеткам постоянно прикрепляться к поверхности (Bogino, 2013; Caruso, 2018). Позже

бактерии превращаются в организованную структуру, заключенную в матрицу EPS. Наконец, бактериальные клетки могут ускользать из зрелой биопленки и рассеиваться в окружающей среде, чтобы колонизировать новые ниши (Hoffman et al., 2015; Limoli et al., 2015).

Итак, в процессе формирования биопленки выделяют пять основных фаз: обратимое прикрепление, необратимое прикрепление, производство EPS, созревание биопленки и дисперсия/отслоение (Stoodley et al., 2002; Toyofuku et al., 2016). Однако механизмы регуляции различных видов бактерий на разных фазах биопленок весьма разнообразны.

Обратимое прикрепление

Обычно считается, что образование биопленки начинается с обратимого прикрепления бактерий к поверхности, чему способствуют адгезивные структуры бактерий. Прикрепление бактерий начинается с взаимодействия между несколькими планктонными клетками и поверхностями субстрата. Бактерии должны переноситься на поверхность за счет броуновского движения, осаждения или конвекции. Хемотаксис – направленное движение бактериальных клеток к источнику питательных веществ или хемоаттрактантам (например, аминокислотам и сахарам) по градиенту концентрации, осуществляемое в подвижных жидкостях. Хемотаксис встречается практически у всех микроорганизмов и способствует росту бактерий на поверхностях за счет взаимодействия клеток с ними (Vladimirov, Sourjik, 2009). Как только клетки достигают поверхности, взаимодействие между клеточными мембранами и кондиционированной поверхностью зависит от суммарной суммы сил отталкивания или притяжения, возникающих между ними. Если силы притяжения больше, чем силы отталкивания, бактерии будут прикрепляться к поверхности и наоборот. Это начальное прикрепление достигается за счет воздействия неспецифических физических факторов, таких как электростатические силы, гидро-

фобные взаимодействия и взаимодействия Лифшица – Ван-дер-Ваальса (Carniello et al., 2018).

Необратимое прикрепление

Необратимое прикрепление достигается за счет короткодействующих взаимодействий, таких как диполь-дипольные, водородные, ионные и ковалентные связи, а также гидрофобные взаимодействия с участием структурных адгезивных свойств бактерий. Поверхность бактерий наделена различными адгезинами, которые ориентированы с поверхности клетки во внеклеточную среду. К настоящему времени считается доказанным, что адгезивные структуры бактерий, включая жгутики, пили/фимбрии и нефимбриальные сращения участвуют в развитии биопленок (Berne et al., 2015). Например, важнейшим элементом в процессе адгезии стафилококков является Polysaccharide Intercellular Adhesin (PIA) – полисахарид, который участвует как в клеточной субстратной адгезии, так и в последующем формировании клеточных кластеров (клеточно-клеточная адгезия). Наличие этих поверхностных органелл помогает бактериальным клеткам осуществить первый физический контакт с субстратами (Petrova et al., 2012; Berne et al., 2015; Carniello et al., 2018). После необратимой адгезии популяция микроорганизмов начинает интенсивно пролиферировать с образованием многоклеточных слоев и синтезировать компоненты экзополимерного матрикса, что является одним из ключевых моментов образования биопленок.

Сообщества микроорганизмов обладают уникальным механизмом регуляции межклеточного взаимодействия. Механизм передачи сигналов от клетки к клетке, зависимый от плотности микроорганизмов в системе, называемый «Quorum sensing» (QS), координирует функционирование отдельных клеток – их метаболизм, вирулентность, чтобы инициировать образование бактериальных биопленок (Abraham, 2016). Используя QS, бактерии синтезируют и высвобождают мессенджеры, такие как химические сигналы

(аутоиндукторы, AI), чтобы обеспечить межклеточную коммуникацию внутри бактериальной популяции.

Quorum sensing

Формирование, рост, миграция планктонных форм клеток для колонизации в биопленках регулируются на уровне популяции посредством механизмов межклеточной коммуникации и характеризуется секрецией и обнаружением в группе небольших диффундирующих сигнальных молекул, называемых аутоиндукторами. QS представляет собой процесс коллективной координации экспрессии генов в популяции бактерий, опосредующий специфическое поведение клеток. Например, у *Bacillu ssubtilis* описаны ComQXP и Rap-Phr кворум-сенсорные системы (Bareia et al., 2018). Механизм работы QS основан на сложной иерархической регуляции целевых локусов генома бактериальной клетки, которая осуществляется на разных уровнях: транскрипционном, трансляционном, посттрансляционном. На конкретный сигнал микроорганизмы в популяции отвечают определенным специфическим ответом. Установлено, что клеточно-клеточные взаимосвязи влияют на дифференцировку клеток внутри популяции, экспрессию генов вирулентности, регулируют процессы роста, характер и направление движения (таксис), а также апоптоз бактериальный клеткии способность к синтезу токсинов (Williams, 2007). QS регулирует также процесс переключения фенотипа бактериальной клетки с планктонной на сессильную. Это необходимый этап образования биопленки для биологически «выгодного» существования микроорганизма. Например, в начале инфекционного процесса первостепенной целью патогена является проникновение и адгезия в тканях макроорганизма, при этом ресурсы клетки направлены на биосинтез фимбирий, жгутиков, и адгезинов. Однако компоненты фимбирий и жгутиков, как и адгезины являются сильными иммуногенами, стимулирующими иммунный ответ и синтез цитокинов. Следовательно, для дальнейшего выживания популяции вну-

три инфекционного очага образование жгутиков и систем адгезии будут биологически невыгодными. Поэтому на этапе созревания биопленки QS ингибирует образование фимбирий, жгутиков и адгезинов (Abisado et al., 2018; Sikdar, Elias, 2020).

Продукция экстрацеллюлярных полимерных субстанций

Ключевым этапом развития биопленки, как было упомянуто выше, является синтез внеклеточного матрикса. Он включает в себя все элементы, кроме самих бактериальных клеток. Формируя до 90% всего органического вещества, матрикс является основным структурным компонентом бактериальной биопленки. Он сильно гидратирован и в основном состоит из экзополисахаридов, белков, нуклеиновых кислот и минералов (Limoli et al., 2015). Необратимая адгезия прогрессирует за счет продукции экстрацеллюлярных полимерных субстанций, регулируемой QS сессильных бактериальных клеток. Бактерии синтезируют и секретируют EPS, которые являются важным компонентом внеклеточного матрикса биопленок. EPS может опосредовать как сцепление бактерий, так и адгезию биопленок к поверхностям за счет гидрофобных и ионных взаимодействий (Fahs et al., 2014; Costa et al., 2018). В целом, EPS играет решающую роль в прилипании к поверхности, распознавании клеток, формировании структуры биопленок, удержании воды, передаче сигналов, защите клеток, симбиозе с растительными клетками, ловушке питательных веществ и генетическом обмене между клетками. Перечень основных составляющие EPS, включая полисахариды, белки, ДНК, липиды и другие полимерные соединения, зависит от вида бактерий и условий окружающей среды (Limoli et al., 2015; Flemming, 2016; Costa et al., 2018). Например, *P. aeruginosa* в биопленках обильно синтезирует альгинат (кодирующий генный кластер – *algACD*), штаммы со сверхэкспрессией гена *algA* обычно образуют слизистые колонии с выраженными свойствами вирулентности. Альгинат химически связывает аминогликозиды за счет инактивации гидрофильных и положитель-

но заряженных групп в молекуле (Moons, 2009; Oglesby, 2008). Матрикс биопленки способен препятствовать диффузии некоторых антибиотиков и других биоцидных препаратов, что зависит от его биохимического состава и метаболической активности микроорганизмов популяции. Причем клетки в слизистом матриксе располагаются не хаотически, а определенным образом. Применение лазерной конфокальной микроскопии и сканирующей электронной микроскопии позволило установить, что биопленки имеют сложную трехмерную структурную организацию. Структура многоклеточных кластеров представлена в виде грибоподобных, столбоподобных образований, «зацементированных» в экзополисахаридный слой, что позволяет включать и удерживать определенную концентрацию питательных веществ, необходимых для роста популяции. Данный слой также служит защитой клеток от дегидратации, воздействия гуморальных и клеточных факторов резистентности макроорганизма (Xavier et al., 2005; Kassinger, 2020). За формированием матрикса следует образование заполненных водой каналов, которые действуют как системы кровообращения, транспортируя питательные вещества к клеточным сообществам и удаляя нежелательные продукты (Garnett and Matthews, 2012). Матрикс, разделенный каналами, имеет полости и пустоты. Через каналы, наряду с питательными веществами, проходят потоки кислорода путем конвекции от внешних к внутренним частям биопленки, одновременно с этим выводятся метаболиты бактериальных клеток (Moons, 2009).

Созревание биопленки

Используя QS, бактерии синтезируют и выпускают мессенджеры, такие как химические сигналы (аутоиндукторы, AI), чтобы обеспечить межклеточную коммуникацию внутри бактериальной популяции. На этапе созревания биопленки генетические механизмы, такие как кластер epsA-O длиной 15 генов, ответственный за образование биопленок у *Bacillus subtilis*, активируются,

когда интенсивность сигнала AI превышает определенный порог. Бактерии продолжают размножаться во встроенной матрице EPS, используя AI-сигналы, что способствует образованию микроколоний и созреванию биопленок (Lopez et al., 2010; Toyofuku et al., 2016). После образования микроколоний индуцируются изменения в экспрессии генов, и продукты этих генов используются для производства EPS, которые действуют как биологический «клей» между встроенными бактериальными клетками (Karimi et al., 2015). В процессе созревания в микроколониях бактерий ограничивается подвижность, поскольку образование структур бактериальной поверхности подавляется, а характер экспрессии генов сессильных клеток значительно отличается от планктонных. Например, в микроколонии *Ps. aeruginosa* было обнаружено более 57 белков, связанных с биопленкой, которые не присутствовали в планктонных клетках. Более того, QS позволяет общаться бактериям одного или разных видов посредством секреции и распознавания AI. Бактерии используют эти сигнальные молекулы, чтобы ощущать присутствие друг друга и регулировать экспрессию генов в ответ на изменения плотности их популяции (Guttenplanand Kearns, 2013; Berlangaand Guerrero, 2016).

Дисперсия биопленки

Завершающим этапом цикла формирования биопленки является ее деструктуризация (дисперсия). Дисперсия биопленки может быть вызвана различными факторами, такими как механические нарушения (истирание), ферментативная деградация (секреция ферментов) или даже недостаток питательных веществ вследствие перенаселенности микроорганизмами (McDougald et al., 2011).

Этот процесс рассматривается как определенная стратегия бактериальных клеток, направленная на то, чтобы покинуть биопленку и продолжить другой жизненный цикл (Singh et al., 2017). То есть рассредоточение прикрепленных к поверхности клеток из биопленок является естественным запрограммированным яв-

лением, которое позволяет бактериальным клеткам образовывать новые микроколонии на других свежих субстратах в ответ на определенные физиологические или другие условия (Diaz-Salazar et al., 2017). Дисперсия – сложный процесс, регулируемый сигналами окружающей среды, путями передачи сигналов и клетками-эффекторами (Kaplan, 2010).

Таким образом, биопленки следует рассматривать как сложную и динамичную организацию, которая постоянно развивается, чтобы адаптироваться к условиям окружающей среды. Переход из оседлого состояния в планктонное играет значительную роль в передаче бактерий из природных резервуаров организму-хозяину, между хозяевами и в распространении инфекционного процесса в организме человека (метастазирование биопленок) (Olivares et al., 2020). Основным преимуществом образа жизни сессильных прикрепленных бактерий является изменение в отношении их чувствительности к механизмам иммунной защиты и противомикробным препаратам. Действительно, одиночная планктонная клетка уязвима для действия антител или фагоцитов и довольно чувствительна к антибиотикам. И наоборот, бактерии, встроенные в структуру биопленки, могут быть толерантными к воздействиям иммунной системы хозяина, противомикробным препаратам и молекулам биоцидов (Høiby et al., 2011).

4.7. Основные механизмы антибиотикорезистентности биопленок

Особенностью клеток биопленки является присущая им толерантность к антимикробным препаратам. Несмотря на эти базовые знания, классический тест на чувствительность к антибиотикам, выявляющий минимальную ингибирующую концентрацию молекул антибиотика, проводится на неприлипающих бактериях. Поэтому результаты, полученные с помощью антибиотикограммы, не могут в полной мере предсказать терапевтическую эффек-

тивность соответствующей терапии антибиотиками против биопленок у реального больного. Более того, в настоящее время общепризнано, что низкие дозы антибиотиков, встречающиеся при длительном лечении, могут даже стимулировать формирование биопленок и частично ответственны за специфическую для биопленок толерантность к антимикробным препаратам.

Важно подчеркнуть, что свойство антибиотикотолерантности отличается от механизмов антибактериальной резистентности (Roberts, 2005). Действие всех механизмов устойчивости (резистентности) бактерий, по существу, можно свести к одному - предотвращению взаимодействия антибиотика с его мишенью (за счет изменений самих мишеней, или с помощью синтеза ферментов, нейтрализующих антибиотики). Толерантность же опосредуется способностью микробной клетки выживать в присутствии антибиотика за счет замедления метаболизма и «выключения» основных биологических процессов клетки.

Низкая чувствительность к антибактериальным препаратам бактериальных биопленок обусловлена преимущественно толерантностью и реализуется посредством нескольких механизмов. Во-первых, собственной организацией биопленки (структурной и функциональной), но также может осуществляться и путем передачи факторов устойчивости в поколениях микроорганизмов.

Благодаря своей сложной архитектуре, биопленка сама по себе создает защитную среду для бактериальных клеток. Это можно рассматривать как «врожденную» толерантность. Что касается иммунных механизмов защиты организма хозяина, полагают, что внеклеточный матрикс образует механический барьер, ограничивающий диффузию гуморальных факторов иммунной системы и антибиотиков внутрь биопленки и их доступ к микроорганизмам. Электростатические заряды или некоторые компоненты матрикса связывают антимикробные молекулы и улавливают их. Общая высокая вязкость полимерного матрикса биопленки также может препятствовать достижению антибиотиками их эффективных кон-

центраций в более глубоких слоях бактериального сообщества. Следовательно, бактерии во внешних слоях биопленки погибают после воздействия антибиотиков, тогда как бактерии в более глубоких слоях сохраняют жизнеспособность (Paraje, 2011).

Ввиду организации собственной биопленки метаболизм бактерий играет важную роль в формировании толерантности к антибиотикам. Так, градиенты концентрации бактериальных метаболитов, кислорода и питательных веществ в зрелой биопленке создают «бактериальные ниши», которые менее метаболически активны. Например, в микроколониях *P. aeruginosa* кислород быстрее расходуется на поверхности, чем диффундирует в более глубокие слои биопленки. Его постепенная диффузия приводит к формированию гипоксических областей в бактериальном сообществе (Serra, Hengge, 2014).

Исследователи еще далеки от полного представления о механизме толерантности бактериальных биопленок к антибиотикам. Сигнальный путь аргининдезиминазы (ADI) отвечает за поддержание pH бактерий и вовлечен в процесс роста биопленок у многих видов бактерий. Используя штамм *Streptococcus* группы A (GAS) в качестве модельного патогена человека, было продемонстрировано, что путь ADI способствует росту биопленок. Неспособность антибиотиков сокращать популяции GAS в биопленке была продемонстрирована исследованиями invitro и invivo, на модели носоглоточной инфекции на животных. Однако нарушение пути ADI вернуло биопленки GAS к планктонным уровням чувствительности к антибиотикам, что позволяет предположить, что путь ADI влияет на неэффективность антибиотикотерапии, связанную с биопленками, и обеспечивает новую стратегическую цель для лечения инфекций биопленок в GAS и, возможно, многих других видов бактерий (Freiberg, 2020).

У грамположительных бактерий механизмы толерантности биопленок к антибиотикам и способности индуцировать хронические инфекционные процессы изучены недостаточно. Предполагается,

что системы токсин-антитоксин играют важную роль в этих процессах. Системы токсин-антитоксин, как было описано ранее, кодируют стабильный токсиновый белок, способный вмешиваться в жизненно важные клеточные процессы, и лабильный антитоксин, а также факторы, ингибирующие токсин (например, его репликацию, транскрипцию и трансляцию ДНК) и некодирующую РНК (VanMelderen, 2009). Системы ТА участвуют связаны с различными клеточными событиями, включая запрограммированную гибель клеток (апоптоз) и патогенность бактерий (Fernandez-Garcia, 2016). Оба компонента ТА составляют комплекс, в котором активность и синтез токсина подавляется антитоксином. При некоторых условиях лабильный антитоксин разрушается, что способствует действию токсина за счет ингибирования основных клеточных процессов, таких как трансляция, репликация, синтез аденозинтрифосфата (АТФ) и синтез клеточной стенки (Yamaguchi, 2011; Mutschler, 2011; Schuster, 2013). Недавние достижения в области секвенирования генома и биоинформатики показали, что большинство бактерий несут на своих хромосомах различные виды ТА-модулей, однако о генетически кодируемых системах ТА у *S. aureus* известно лишь немного. Недавно были обнаружены системы ТА *S. aureus*, каждая из которых состояла из двух белков. Поиск и анализ генных оперонов выявили восемь оперонов с 2 генами в качестве потенциальных кандидатов для систем ТА. Впоследствии было продемонстрировано, что 4 из 8 потенциальных кандидатов работали как системы ТА, обозначенные tsaAT, tsbAT, tscAT и tsdAT. Кроме того, токсины TsaT, TsbT, TscT и TsdT ингибировали рост *S. aureus*. Причем токсичность TsbT была нейтрализована при совместной экспрессии гена *tsb*. Кроме того, биоинформатический анализ кластеров генов показал, что TsaAT, TsbAT, TscAT и TsdAT не проявляют сходства последовательностей с известными бактериальными ТА системами, и их гомологи присутствовали только внутри видов *Staphylococcus*, но не среди каких-либо других бактерий (Kato, 2019).

Как известно, грамположительные бактериальные патогены вызывают большинство ППИ, причем стафилококки возглавляют этот список (Matthews, 2018). Действительно, распространенность устойчивых к метициллину*S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE) увеличивается с каждым годом (Lourtet-Hascoet, 2018; Triffault-Fillit, 2019; Rosteius, 2018). Выявить данные патогены микробиологическими методами не всегда удается. Их результаты могут зависеть от расположения протезированного сустава (например, колена, бедра, плеча) и, возможно, также от типа ППИ и коморбидной патологии. Кроме того, методы, используемые для идентификации возбудителей, могут различаться, а географическое положение также может быть источником микробной изменчивости.

S. aureus – основной микроорганизм, вызывающий инфекции хирургических имплантатов. Антимикробное лечение этих инфекций часто оказывается безуспешным, что приводит к дорогостоящему хирургическому вмешательству и повышению риска смерти пациента. Проблема лечения этих инфекций связана с высокой толерантностью биопленки *S. aureus* к антибиотикам. MazEF, система токсина - антитоксина, как полагают, является важным регулятором этого фенотипа, но его физиологическая функция у золотистого стафилококка является спорной. При исследовании роли MazEF в развитии хронических инфекций путем сравнения фенотипов роста и толерантности к антибиотикам в трех штаммах *S. aureus* с их соответствующими штаммами с нарушением экспрессии гена *mazF* было обнаружено, что штаммы, лишенные продукции mazEF, показали усиленный рост биопленок и снижение толерантности биопленок к антибиотикам. Делеция гена *icaADBC* на фоне mazF:Tn подавляла фенотип роста, наблюдаемый у штаммов с разрушенным *mazF*, что позволяет предположить, что фенотип зависел от *ica*. Потеря *mazF* приводила к увеличению бактериальной нагрузки и снижению выживаемости экспериментальных мышей по сравнению со штаммом дикого типа, демонстрируя, что потеря гена *mazF* вызвала увеличение вирулентности *S. aureus*. Хотя

отсутствие экспрессии гена *mazF* увеличивало вирулентность *S. aureus*, он был более чувствителен к антибиотикам in vivo. В совокупности способность *mazF* ингибировать образование биопленок и способствовать толерантности биопленок к антибиотикам играет решающую роль в переходе от острой инфекции к хронической (Ma, 2019).

4.8. Взаимодействие бактериальных биопленок с иммунной системой макроорганизма

По мере того, как бактериальные клетки переходят от планктонных к связанным с биопленками, они вырабатывают небольшие молекулы, которые могут усиливать воспаление, вызывать гибель клеток и даже вызывать некроз. Чтобы выжить, вторгшиеся в макроорганизм бактерии должны преодолеть эпителиальный барьер, микробиом хозяина, механизмы врожденного иммунитета - систему комплемента, воздействие нейтрофилов и клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Если бактерии смогут уклониться от этих популяций клеток, у них повышается шанс выжить и вызвать продолжающееся заболевание в организме хозяина. Кроме того, в присутствии этих клеток активно усиливается образование биопленок, и компоненты иммунных клеток хозяина ассимилируются в матриксе EPS. В то время как патогенные биопленки способствуют возникновению состояний хронического воспаления, биопленки пробиотиков *Lactobacillus* вызывают незначительный иммунный ответ, а при воспалении проявляют сильные противовоспалительные свойства. Эти пробиотические биопленки колонизируют и защищают кишечник и слизистые мочеполовой системы, а также улучшают заживление поврежденной кожи. В целом биопленки стимулируют уникальный иммунный ответ, механизмы которого мы только начинаем понимать. На некоторых особенностях иммунного реагирования на бактериальные биопленки, представленных в современных исследованиях, остановимся более подробно.

Размер бактериальной биопленки является первым тормозом процесса фагоцитоза. Даже у иммунокомпетентных индивидуумов компоненты иммунной системы редко бывают эффективными против инфекций в биопленках. Во время реализации механизмов врожденного иммунного ответа макрофаги и нейтрофилы быстро активируются после прямого контакта с бактериями (через О-антиген бактериального липополисахарида или альгината для *P. aeruginosa*). Затем в результате формирования немедленного иммунного ответа на бактериальный антиген запускается накопление нейтрофилов вокруг структуры биопленки, активная стимуляция окислительного метаболизма. В отличие от планктонных клеток биопленки снижают эффективность неспецифической защиты как полиморфно-ядерных нейтрофилов, так и макрофагов. (Watters et al., 2016). С целью изучения реакции иммунных клеток человека на бактериальные биопленки в работе Kaya E. С соавт., была сделана попытка создать модель взаимодействия клетки-хозяина и биопленки invitro, подходящую для исследования реакции мононуклеарных клеток периферической крови (МНК) на биопленки *P. aeruginosa*. Биопленки *P. aeruginosa* получали инкубацией бактерий в полной среде RPMI 1640 с 10% человеческой плазмой в течение 24 часов. МНК, полученные от здоровых доноров, добавляли к предварительно сформированным биопленкам *P. aeruginosa*. После дополнительной 24-часовой инкубации оценивали жизнеспособность и активацию МНК, профили цитокинов в супернатантах, количество КОЕ бактерий, образующих биопленку. Гибель клеток составляла <10% после 24 ч инкубации МНК с биопленками *P. aeruginosa*. Причем МНК, инкубированные в течение 24 ч с предварительно сформированными биопленками *P. aeruginosa*, были значительно более активными по сравнению с инкубированными МНК без биопленок. Интересно, что наблюдалась заметная активация естественных киллеров (NK) фенотипа CD56+ CD3-, которая в среднем достигла 60% NK-клеток от различных доноров. В супернатантах культур МНК, совместно культивируемых с

биопленками *P. aeruginosa*, присутствовали не только провоспалительные (IL-1β, IFN-γ, IL-6 и TNF-α), но также противовоспалительные (IL-10) цитокины. Кроме того, инкубация биопленок с МНК вызвала статистически значимое увеличение количества КОЕ *P. aeruginosa* по сравнению с биопленками, инкубированными без МНК. Чтобы оценить, могут ли биологически активные вещества, продуцируемые МНК, стимулировать рост биопленок *P. aeruginosa*, инкубировали предварительно сформированные биопленки *P. aeruginosa* с супернатантами, полученными из совместных культур МНК с биопленками, или без них. В присутствии супернатантов количество КОЕ *P. aeruginosa*, происходящих из биопленок, было в два-семь раз выше, чем у биопленок, инкубированных без супернатантов (P <0,01). В целом полученные результаты проливают свет на реципрокное взаимодействие между человеческими МНК и биопленками *P. aeruginosa*. Биопленки *P. aeruginosa* индуцировали активацию МНК и секрецию цитокинов, но, в свою очередь, присутствие МНК и / или компонентов, полученных из МНК, увеличивало количество бактерий, ассоциированных с биопленкой *P. aeruginosa*. Это может указывать, по мнению авторов, на успешную стратегию защиты / устойчивости бактерий в биопленках против иммунного ответа организма-хозяина (Kaya et al., 2020).

Ранее считалось, что стафилококковые биопленки ускользают от иммунного распознавания из-за их хронической и вялотекущего течения индуцированного ими инфекционного процесса. Было сделано предположение, что стафилококковые биопленки переключают иммунный ответ макрооганизма с провоспалительного, бактерицидного фенотипа к противовоспалительному, профибротическому, который способствует сохранению устойчивости бактерий. Эта возможность подтверждается исследованиями с использованием мышиной модели инфицирования катетера с образованием биопленок, где биопленки *S. aureus* приводили к накоплению альтернативно активированных M2 макрофагов, ко-

торые проявляют противовоспалительные и профиброзные свойства. Кроме того, относительно небольшое количество нейтрофилов было задействовано в защите от биопленок *S. aureus*, что представляло собой еще один механизм, который отличался от реагирования на планктонные инфекции (Hanke, Kielian, 2010).

Целью другого исследования было разработать экспериментальную модель с использованием микрогранул, покрытых биопленкой *S. aureus*, для воспроизведения инфекции и анализа динамики воспалительных реакций на биопленку с помощью прижизненной визуализации. Сканирующая электронная микроскопия и проточная цитометрия были использованы invitro для изучения способности флуоресцирующего штамма mCherry *S. aureus* покрывать микрогранулы диоксида кремния. Микрогранулы, покрытые биопленкой, инокулироваливнутрикожно в ткань уха трансгенных мышей LysM-EGFP (флуоресцентные иммунные клетки EGFP). Общие и специфические воспалительные реакции в реальном времени изучались в тканях уха с помощью конфокальной микроскопии в ранние (4-6 часов) и поздние периоды времени (через 24 часа) после инъекции. Были проанализированы замещающие свойства иммунных клеток. В результате в обеих временных точках в ушной раковине мышей наблюдалась выраженная воспалительная реакция. Однако иммунным клеткам было трудно получить доступ к биопленкам, хотя были выявлены некоторые области прямого взаимодействия. Средняя скорость таксиса клеток была ниже у инфицированных мышей по сравнению с контрольными, и в областях тканей, где наблюдался прямой контакт между иммунными клетками и бактериями, средняя и линейность клеток также были снижены по сравнению с клетками в областях, где бактерии не были видны, что свидетельствовало о снижении иммунологического реагирования на биопленки (Sauvat et al., 2020).

Лишь незначительное количество исследований посвящено роли иммунной системы в формировании биопленок во время инфекций, связанных с имплантатом, в основном из-за отсутствия

релевантных моделей на мышах. В работе Gutierrez Jauregui с соавт., были использованы осмотические насосы, колонизированные биопленками *S. aureus* на мышах, с целью изучения взаимодействия активированной иммунной системы и образующим биопленку *S. aureus*, кодирующим люциферазу Gaussia. Такой подход позволил образовать биопленки на осмотических насосах у животных in vivo. Это также позволило непрерывно поставлять гуморальные медиаторы, активирующие иммунные клетки, такие как цитокины, для изучения их влияния на образование биопленок invivo. Используя неинвазивную визуализацию биолюминесцентного сигнала, испускаемого бактериями, экспрессирующими ген *lux*, для количественной оценки бактериальной нагрузки в сочетании с световой и электронной микроскопией, авторы исследования наблюдали, что подаваемый насосом провоспалительный цитокин IL-1β значительно увеличивает образование биопленок наряду с массивным притоком нейтрофилов, прилегающих к насосам, покрытым биопленкой. Таким образом, эти данные демонстрируют, что механизмы иммунной защиты могут увеличивать образование биопленок (Gutierrez Jauregui et al., 2019).

Связанные с биоматериалом инфекции биопленок *P. aeruginosa* представляют собой каскад иммунных реакций хозяина, в конечном итоге приводящих к разрушению имплантата. Из-за отсутствия соответствующих моделей биопленок in vivo в большинстве исследований сообщается об иммунном ответе хозяина на свободноживущие, планктонные бактерии, в то время как бактерии в клинических ситуациях чаще живут как сообщества в биопленках. Известно, что металлический магний, потенциальный биоразлагаемый имплантат, допускает образование бактериальной биопленки in vivo, даже несмотря на то, что он проявляет антибактериальные свойства in vitro. Поэтому магний был использован в качестве биоматериала для исследования образования биопленок in vivo и связанного с ним иммунного отвеа хозяина с использованием двух штаммов *P. aeruginosa*. Было выявлено, что *P.*

aeruginosa образовывала биопленку на подкожно имплантированных магниевых дисках. Неинвазивная визуализация in vivo показала преходящие воспалительные реакции в контрольных участках, а стойкая длительная экспрессия интерферона-β (IFN-β) наблюдалась в биопленке у трансгенного животного-репортера. Кроме того, результаты иммуногистологии и электронной микроскопии показали, что бактериальные биопленки располагались непосредственно на поверхности имплантата и на небольшом расстоянии в прилегающей ткани. Эти биопленки были окружены воспалительными клетками (в основном полиморфно-ядерными лейкоцитами). Несмотря на то, что количество живых бактерий в различных органах оставалось ниже определяемого уровня, спленомегалия указывала на наличие системных воспалительных процессов. В целом, эти результаты подтвердили устойчивость бактериальных биопленок in vivo к потенциально антибактериальным свойствам продуктов распада магния. Визуализация и гистология in vivo выявили индукцию как местных, так и системных воспалительных реакций хозяина на биопленки *P. aeruginosa*. Врожденная иммунная защита хозяина не могла устранить местную инфекцию в течение двух недель, явной системной бактериемии обнаружено не было, и все исследованные животные пережили инфекцию (Rahim et al., 2017).

Таким образом, особенностями иммунологического реагирования на бактериальные биопленки являются неспособность неспецифического врожденного иммунного ответы макроорганизмы устранить местную инфекцию, что свидетельствует о снижении выраженности иммунной реакции на биопленки; более того, механизмы иммунной защиты могут увеличивать образование биопленок. Лучшее понимание того, почему иммунный ответ не может противодействовать росту бактериальной биопленки, может привести к разработке новых схем таргетной антибактериальной и иммуномодулирующей терапии, чтобы подавить формирование данных сообществ микроорганизмов.

4.9. Способы противодействия росту бактериальных биопленок

По оценкам ученых, трудно поддающиеся лечению патогенные биопленки составляют более 80% всех микробных инфекций человека (NIH, 2002). Клетки, растущие в биопленке, демонстрируют повышенную толерантность к антимикробным препаратам по сравнению с теми же клетками, растущими свободно плавающими. Это связано с физическими или химическими барьерами диффузии внутрь биопленки и повышенным синтезом маркеров сопротивления бактериальным сообществом. Таким образом, биопленки, связанные с тканями и медицинскими устройствами, могут считаться одними из основных источников неэффективности лечения антибиотиками, вызывая многие из самых смертоносных хронических инфекций, поражающих человечество в настоящее время. Чтобы найти удовлетворительный способ противодействовать этой серьезной угрозе здоровью, в последние годы были предприняты большие усилия по разработке безопасных, эффективных и быстродействующих стратегий борьбы с биопленками (Vuotto, 2019).

Ниже представлен перечень стратегий контроля роста бактериальных биопленок (Табл. 1).

Таблица 1.

Факторы, регулирующие рост бактериальных биопленок

Стратегия	Механизм	Ссылка
1. Предотвращение и контроль, а также стимуляция адгезии бактерий		
1.1. **Использование необрастающих поверхностей**		
Polyethyleneglycol (PEG)	Bacteriarepellingcoatings	Roosjen et al., 2003; Roosjen et al., 2005
1.2. **Применение антимикробных поверхностей**		
Silver	Antimicrobialreleasing-coatings	Bazaka et al., 2012; Francolini et al., 2017
Quaternaryammonium-compounds (QACs)	Contactkillingcoatings	Hasan et al., 2013; Achinas et al., 2019

Стратегия	Механизм	Ссылка
1.3. **Малые молекулы**		
Arylrhodanines	Anti-adhesion	Cegelski et al., 2009; Chung and Toh, 2014
Pilicidesandcurlicides	Anti-adhesion	Cegelski et al., 2009; Chorell et al., 2012
1.4. **Модификация поверхности**		
Oxygen plasma on carbon-based materials	Promotion of bacterial attachment, biofilm formation and electricity generation in BESs	Flexer et al., 2013
Nitrogen plasma on carbon anode	Promotion of biofilm formation and electricity production in MFCs	Heetal., 2012
Polyethylene membrane (PE) modified with positively charged graft polymer chains (diethylamino)	High adhesiveness for nitrifying bacteria than original unmodified membrane and rapiddevelopment of nitrifying biofilms	Hibiya et al., 2000
Methoxy-PEG-amine (-PEG-NH_2) modification on a rough PP surface and the smooth PE surface	Enhancementin-biofilmformation	Lackneretal., 2009
2. Контроль или предотвращение передачи сигналов бактериями (quorumsensing – взаимодействие)		
2.1. **Quorum quenchers (QQs)**		
Enzymes includinglactonase, acylase, oxidoreductase, and paraoxonase	Enzymatic degradation of signal molecules	Sadekuzzamanetal., 2015
2.2. **Quorum sensing ингибиторы (QSIs)**		
N-octanoyl-L-HSL (C8-HSL)	Inhibition of the synthesis of signal molecules	Hirakawa and Tomita, 2013
2.3. **Природные агенты**		
Furanone, ajoene, naringin, musaceae, andcurcumin	Preventionofbacterialbiofilm	Ponnusamy et al., 2010; Musthafa et al., 2010; Jakobsen et al., 2012; Truchado et al., 2012; Packiavathy et al., 2014
Honey	Restrictionto-biofilmdevelopment	Sharahietal., 2019

Стратегия	Механизм	Ссылка
2.4. **Мессенджеры и QS гены**		
10 μMacylhomoserinelactones	Encouragement of beneficial biofilm formation	Chenetal., 2017
100 μMquinolone	Enhancementinbiofilmmass	Chenetal., 2017
Increased expression of QS genes *lasI* and *rhlI*	Improvement of biofilm formation and EPS production	Mangwanietal., 2016
3. Разрушение матрикса бактериальной пленки		
3.1.**Ферменты, разрушающие матрикс**		
DNase I, restriction endonucleases, glycoside hydrolases, proteases, and dispersin B	EPS degradation	Kaplan, 2014; Parrinoetal., 2019
3.2. **Бактериофаги**		
Phage SAP-26	EPS degradation	LuandCollins, 2007
3.3. **Малые молекулы**		
Cis-2 decenoicacid (C2DA)	Biofilmdispersal	Jennings et al., 2012; Chung and Toh, 2014

(Цит. По Muhammad M.H., et al., 2020).

Ингибирование прикрепления клеток – идеальный подход для предотвращения образования биопленок на начальной стадии. Следовательно, реконструкция поверхности или покрытие ее веществами, не способствующими адгезии бактерий, вероятно, может препятствовать образованию бактериальной биопленки.

Антибактериальные поверхности можно разделить на необрастающие и поверхности с антибиотиками. Первые предотвращают прикрепление бактерий к поверхностям, а вторые вызывают гибель бактерий на поверхностях за счет высвобождения антибактериальных веществ (Xu et al., 2005; Li et al., 2018). Такие покрытия, как серебро, оксид титана, мышьяк, оксид ртути, оксид меди и наночастицы оксида цинка, были разработаны и эффективно используются в качестве веществ, препятствующих обрастанию биопленками (Kuang et al., 2018). В последнее время полиэтиленгликоль (ПЭГ) стал наиболее широко используемым противообрастающим покрытием в морской и биомедицинской промышлен-

ности (Zhang et al., 2017). Было показано, что поверхности, покрытые ПЭГ, противостоят адгезии бактерий из-за их гидрофильных свойств. Покрытия ПЭГ способны отталкивать целый ряд видов бактерий, таких как *S. aureus, S. epidermidis, P. aeruginosa* и *E. coli.* Антибактериальные поверхности предназначены для использования в постоянных медицинских устройствах (например, катетерах и эндотрахеальных трубках), которые могут быть заселены бактериями, образующими биопленку. Такие поверхности были разработаны для высвобождения антибиотиков, бактериоцинов, ионов металлов, экстрактов растений или наночастиц, активных в отношении патогенов, таких как *S. aureus, Candidaalbicans, P. aeruginosa* и *E. faecalis* (Sanchez et al., 2016; Kuang et al., 2018; Vasilev et al., 2018).

Ингибирование образования биопленок наблюдается при применении поверхностей из материалов на основе цинка (Zn), что может частично объясняться общей токсичностью цинка для бактерий в концентрациях, превышающих физиологические, но также могут быть задействованы и другие механизмы, специфичные для биопленок. Например, было высказано предположение, что сублетальные концентрации Zn или серебра (Ag) могут влиять на формирование биопленок, препятствуя их формированию (Gómez-Gómez et al., 2019; Al-Shabib et al., 2016) или модулируя образование амилоидных фибрилл (Yarawsky et al., 2020). Было установлено, что колонизация поверхностей *E. coli* и *S. aureus*, покрытых нано-ZnO и нано-ZnO / Ag, снижалась в статических олиготрофных условиях (то есть без роста бактериального планктона). Но при оценке роста бактериальных биопленок в питательной среде наблюдался умеренный эффект или отсутствие эффекта (поддержание экспоненциального роста). Напротив, поверхности, покрытые нано-ZnO, усиливали образование биопленок *C. albicans* в олиготрофных условиях. Однако усиленному образованию биопленок *C. albicans* на поверхностях, покрытых нано-ZnO, эффективно противодействовало добавление Ag. Возможное селективное усиление образования

биопленок дрожжами *C. albicans* на покрытых ZnO поверхностях должно быть принято во внимание при разработке антимикробных поверхностей эндопротезов (Rosenberg, 2020).

Еще один перспективный путь борьбы с бактериальными биопленками – разработка антимикробных поверхностей, содержащих фотокатализаторы (например, самым популярным фотокатализатором считают TiO2), которые не только вызывают уничтожение микробов, но и разлагают органические вещества при определенных условиях освещения, которые, как предполагают, могут уменьшить перенос патогенов при прикосновении или задержать колонизацию влажных поверхностей между световыми воздействиями (Joost et al., 2015).

Ингибирование кворума

Гасители кворума или ингибиторы контроля кворума также потенциально могут ингибировать QS бактерий и, в конечном итоге, образование биопленок (Li,Tian, 2012; Remy et al., 2018). К ферментам, подавляющим кворум, относят лактоназу, ацилазу, оксидоредуктазу и параоксоназу. Они были обнаружены у различных видов бактерий. Хорошо известным механизмом действия гасителей кворума является инактивация молекул ацилгомосерин-лактона (Sadekuzzaman et al., 2015). Другой механизм - ингибирование синтеза сигнальных молекул (например, AHL) с помощью ингибиторов контроля кворума, таких как N-октаноил-L-HSL (C8-HSL), предотвращает ферментативную активность белков оперона *Lux*, что в конечном итоге приводит к подавлению роста биопленок (Hirakawaand Tomita, 2013).

Разрушение матрикса биопленки

Ферменты, разрушающие матрикс биопленки, в том числе дезоксирибонуклеаза I (ДНКаза I), эндонуклеазы рестрикции, гликозидгидролазы, протеазы и дисперсин B, могут ингибировать образование бактериальной биопленки и способствовать диспер-

гированию сформировавшихся колоний биопленок. Как только матрикс биопленки подвергается ферментативному разложению, бактериальные клетки высвобождаются в виде планктонных клеток, которые легко уничтожаются различными антибактериальными средствами, дезинфицирующими средствами, фагами или иммунной системой (Kaplan, 2014; Parrino et al., 2019).

4.10. Бактериофаги и мессенджеры в подавлении роста биопленок

Фаги могут пересекать матрикс биопленки путем диффузии или с помощью ферментов фагового происхождения (Sao-Jose, 2018; Simmons et al., 2018). Генетически сконструированный литический фаг, содержащий фермент, разрушающий биопленку, показал более эффективное уничтожение биопленки, чем неферментативный фаг (LuandCollins, 2007). В сочетании с антибиотиком рифампицином фаг SAP-26 был способен пересекать матрикс биопленки, что приводило к нарушению архитектуры биопленок (Rahman et al., 2011). Цис-2 деценовая кислота (C2DA) представляет собой химический мессенджер жирных кислот со средней длиной цепи, продуцируемый *P. aeruginosa* для инициирования диспергирования сформировавшихся бактериальных биопленок. C2DA не только эффективно индуцирует диспергирование биопленок, но также может ингибировать инициирование образования биопленок (Chung, Toh, 2014).

Необходимо подчеркнуть, что роль рифампицина не только в комплексе с бактериофагами, но и в сочетании с антибиотиками в лечении инфекционных осложнений анализируется с 1970-х годов. Например, Mandell и Vest (Mandell et al., 1972) показали, что рифампицин убивает внутриклеточные стафилококки и имеет высокую эффективность в отношении системной и местной стафилококковой инфекции на моделях у мышей. Десять лет спустя Tshefu с соавт. выявили, что рифампицин может предотвращать

развитие и устранять экспериментальную стафилококковую инфекцию, связанную с имплантатами (Tshefu et al., 1983). В качестве первого доказательства клинической роли различных комбинаций рифампицина против инфекций, связанных с ортопедическими имплантатами (ODRI), Widmer с соавт. (Widmer et al., 1992) продемонстрировал их эффективность, достигающую 82% у пациентов, которым проводили Dair. Тем не менее, клиническая роль этих рифампицин-содержащих комбинаций остается спорной до настоящего времени. Рифампицин оказался эффективнее других антибиотиков против стафилококковых биопленок в экспериментах invitro, в сочетании с другим антистафилококковым препаратом и при количестве бактериального инокулята <5 × 106 КОЕ) (Tang et al., 2013). Однако в неблагоприятных условиях, при тестировании в качестве единственного антибактериального агента уничтожение биопленок рифампицином не коррелировало с его хорошей эффективностью invivo из-за появления бактериальной резистентности (Raad et al., 2007).

Известно, что ген *rpoB* кодирует β-субъединицу бактериальной РНК-полимеразы. Мутации в гене *rpoB* (замена одной пары оснований) приводят к замене аминокислоты и, следовательно, к снижению сродства субъединицы β к рифампицину (Aubry-Damon et al., 1998). Этот механизм резистентности наблюдался как для *S. aureus*, так и для *S. epidermidis* (Hellmark et al., 2009; Fajardo-Cavazos et al., 2016). Мутации, приводящие к устойчивости бактерий, связаны со снижением уровня приспособленности штамма к антибиотику invitro. Однако резистентные бактерии обычно приобретают компенсаторную мутацию, которая позволяет им сохраняться и пролиферировать. Таким образом, возникновение резистентности имеет важное клиническое значение (Achermann et al., 2013). На основании минимальной ингибирующей концентрации (МИК) рифампицина и популяционного распределения *S. aureus* (Aubry-Damon et al., 1998) предложили в 1998 г. порог концентрации рифампицина ≤0,5 мг / л. Десять лет спустя Hellmark с соавт.

(Hellmark et al., 2009) продемонстрировали, что при наличии однонуклеотидного полиморфизма в гене *rpoB*у *S. epidermidis*, МИК рифампицина составляла 0,25 мг / л. Предлагаемая в настоящее время контрольная концентрация для рифампицина составляет ≤1 мг/л (при условии, что препарат не используется отдельно) (CLSI, 2018), а по данным EUCAST контрольная концентрация составляет ≤0.06 мг / литр (EUCAST, 2018).

Из результатов исследований in vitro и in vivo следует, что молодой возраст биопленок и низкая бактериальная нагрузка важны для эффективности схемы, содержащей рифампицин. Поврежденная кожа и инфекции мягких тканей (например, пазух носа) являются клиническими признаками высокой бактериальной нагрузки и наличия зрелой биопленки. Причем у некоторых пациентов невозможно точно оценить бактериальную нагрузку и возраст биопленки (Zimmerli, Sendi, 2019).

Следовательно, высокая эффективность рифампицина против стафилококков, существующих в виде биопленок, была продемонстрирована in vitro, на животных моделях и у пациентов с ODRI, подвергшихся DAIR. Рифампицин следует назначать отдельным группам пациентов с осторожностью из-за опасности быстрого возникновения резистентности (Achermann et al., 2013). Он показан только пациентам, которые соответствуют критериям IDSA для DAIR или одноэтапной ревизии (Osmon et al., 2013). В клинической практике оценка продолжительности инфекции и зрелости биопленки является сложной задачей, поскольку она может не коррелировать с продолжительностью клинических симптомов. У каждого пациента при использовании рифампицина следует учитывать возможные нежелательные явления (тошнота, рвота или токсическое воздействие на клетки печени) и потенциальные лекарственные взаимодействия. Это особенно актуально для пациентов, принимающих пероральные антикоагулянты. Лучшими зарегистрированными партнерами по комбинации для рифампицина являются фторхинолоны. При использовании других препа-

ратов следует учитывать потенциальные лекарственные взаимодействия, которые могут привести к снижению эффективности воздействия препарата (Achermann et al., 2013; Osmon et al., 2013; Zimmerli, Sendi, 2019).

4.11. Роль биопленок в формировании перипротезной инфекции суставов и особенности их диагностики

Считается, что образование биопленок на хирургических имплантатах играет важную роль при хронических перипротезных инфекциях и нарушениях заживления ран. Инфекции, связанные с имплантатами, представляют собой сложный процесс, начинающийся с адгезии бактерий к поверхности импланта и образования биопленок, за которым следует различное взаимодействие между организмом-хозяином, имплантом, микроорганизмами и их побочными продуктами. В зависимости от баланса этих факторов наблюдаются различные клинические проявления, которые со временем могут переходить от одного к другому. Расшатывание имплантата проявляется только легкими клиническими симптомами – легкой болью и/или легкой контрактурой мягких тканей, функциональными нарушениями с отрицательными маркерами инфекции/воспаления; для выявления патогенов требуются многократные культуральные исследования и геномные исследования. «Вероятная инфекция» проявляется повторяющейся или постоянной болью и/или контрактурой мягких тканей с различными функциональными нарушениями и смешанными положительными/отрицательными маркерами инфекции/воспаления; идентификация патогенов требует микробиологических посевов и методов исследования чувствительности к антибиотикам. «Перипротезная инфекция» отображает классические признаки/симптомы инфекции/воспаления с положительными тестами. Идентификация патогенов часто возможна с помощью традиционных микробиологических методов. Понимание клинических проявлений процесса

образования бактериальных биопленок имеет решающее значение и для врачей, и для разработчиков конструкций протезов, чтобы оценивать процесс технологий, направленных на совершенствование имплантатов в рамках надлежащего постмаркетингового надзора, таких как антиадгезионные и антибактериальные покрытия (Romanò, 2017). В настоящее время считают, что при наличии зрелой биопленки (30 сут и более) – показана эксплантация эндопротеза, тогда как при незрелой (до 30 сут) целесообразно его сохранять. Из-за ненадежных результатов микробиологического (культурального) исследования гистологическая картина может быть более информативным инструментом для обнаружения биопленок.

На имплантах в организме эти инфекции обычно проявляютсяв виде прикрепленных биопленок. Полученные при пункции перипротезной ткани мы получаем микроорганизмы, существующие в виде планктонных форм. Фиксированные бактерии в виде биопленок мы получить не можем, что приводит к ложноотрицательным результатам микробиологического исследования. Текущая литература по ряду методологий для выявления биопленок на эксплантированных инфицированных протезах с потенциальной биопленкой в лабораторных условиях весьма ограничена.

Общие методы их идентификации включают традиционные и новые методы культивирования, методы микроскопии, а также исследования генетического материала методом амплификации нуклеотидных последовательностей. Будущее методов диагностики инфицированных имплантатов, инновационного дизайна оборудования и лечебных решений для пациентов зависит от успешной оценки и характеристики клинических образцов в лабораторных условиях (Dibartola, 2017). Назрела острая необходимость в разработке тестов на чувствительность, специфичных для биопленок, или утвердить новые существующие методы их выявления для внедрения и рутинного использования в диагностических лабораториях клиник (Olivares, 2020).

Как известно, бактерии, растущие в фенотипе биопленки, невосприимчивы к антибиотикам и часто не могут расти в культуре с использованием обычных клинических методов. Например, метициллин-резистентный золотистый стафилококк, основная причина ППИ суставов, образует в СЖ человека исключительно стойкие биопленочные агрегаты, значительно превышающие степень стабильности образования биопленок, наблюдаемой в питательной среде или сыворотке. Скрининг банка транспозонов выявил бактериальные фибронектин- и фибриноген-связывающие белки, важные для образования макроскопических скоплений в СЖ, что свидетельствует о ключевой роли фибринсодержащих сгустков в образовании бактериальных агрегатов во время инфекции суставов. Предварительная обработка СЖ плазмином приводила к значительно меньшему образованию агрегатов бактерий и повышенной чувствительности их к антибиотикам. Эти результаты дают важное представление о патогенезе стафилококковой инфекции суставов и механизмах, лежащих в основе устойчивости к лечению. Кроме того, они указывают на потенциально новый подход к лечению инфекций суставов (Dastgheyb et al., 2015; Pestrak, 2020).

Перспективные инструменты диагностики ППИ, обусловленой биопленками, включают независимые от исследования культуры методы, основанные на сравнении последовательностей гена бактериальной рибосомной РНК 16S, которые обеспечивают более высокую пропускную способность и большую чувствительность, чем методы, основанные на культуральной диагностике. Так, при исследовании отдельных компонентов протезов, извлеченных в результате развития ППИ из коленных суставов, для определения большей или меньшей степени колонизации биопленкой и выяснения возможности отличаться по профилю патогенов, было показано, что нет существенных различий степени колонизации компонентов, различных типов материалов или шовного материала по сравнению с нешовным материалом (например, катетеры), но выявляются значительные различия в профиле микроорганизмов

между ними. Конфокальная микроскопия и метод культивирования в агаровой оболочке подтвердили рост биопленки на компонентах протезов. Секвенирование 16S показало, что микробиология была более сложной, чем было выявлено при культуральном исследовании. Бактериальные биопленки могут колонизировать все компоненты протеза, а также плетеный шовный материал, что доказывает недостаточную информативность культурального исследования в случаях ППИ (Swearingen, 2016).

Новые методы терапии ППИ, основанные на нарушении специфических свойств биопленки, включают использование описанных выше «гасителей кворума» (QS- гасители, то есть ингибиторы способности бактерий общаться и координировать своё поведение за счёт секреции различных молекулярных сигналов), бактериофагов и ультразвук / электротерапию. Поскольку инфекции в биопленках нелегко обнаружить или лечить с помощью традиционных подходов, в ближайшем будущем методы молекулярной диагностики и методы лечения антибиотиками нового поколения должны быть интегрированы в клинические рекомендации по лечению ППИ (Tzeng et al., 2015).

Весьма многообещающие результаты были получены при исследовании эффективности диагностики бактериальных биопленок при ревизии эндопротеза путем покрытия эксплантата агаром. Компоненты эксплантата от пациентов промывали, ненадолго погружали в агар для создания поверхностного покрытия и инкубировали. На более крупные компоненты агар наносили пипеткой. После инкубации был зарегистрирован рост колоний на поверхности компонента. Данные сравнивали с результатами клинических лабораторных исследований (микробиологической культуры) и диагнозом ППИ с использованием критериев Общества скелетно-мышечной инфекции. Все пациенты с установленным согласно критериям MSIS ППИ, подтвержденной микробиологической культурой, также были положительными и при покрытии агаром. Из девяти отрицательных случаев покрытия агаром четыре были

положительными и пять отрицательными как по критериям MSIS, так и культуры. В некоторых случаях агаровый тест мог быть отрицательным из-за остаточных количеств антибиотика, выделяющегося из спейсеров, что ограничивало рост бактериальных биопленок на компонентах. Тем не менее, авторы исследования считают, что метод перспективен для картирования биопленок, но требует дополнительных испытаний для оценки клинического и диагностического потенциала (Moley, 2019). Профилактика инфекций с помощью новых покрытий для протезов и местной доставки антибиотиков в высоких концентрациях с помощью рассасывающихся носителей показала многообещающие результаты и в лабораторных исследованиях, и исследованиях на животных (McConoughey et al., 2014).

4.12. Перспективы лечения перипротезной инфекции ассоциированной с бактериальными биопленками

Наиболее перспективный и реальный метод, ограничивающий появление и накопление устойчивых бактерий в организме животных – это повышение эффективности химиотерапии за счет использования комбинаций различных антимикробных препаратов. Так, быстрого приобретения устойчивости золотистого стафилококка к новобиоцину удается избежать благодаря его применению с тетрациклином. Использование изониазида со стрептомицином предупреждает развитие резистентных к антибиотику штаммов микобактерий туберкулеза. Метициллин и бензилпенициллин предотвращают быстрое формирование устойчивости к фузидину у стафилококков. Один из возможных способов преодоления лекарственной устойчивости микроорганизмов - химическая трансформация молекул антимикробных веществ, в частности антибиотиков, направленная на создание новых препаратов, активных в отношении антибиотико-устойчивых микроорганизмов. Путем трансформации были синтезированы полусин-

тетические пенициллины и цефалоспорины, нечувствительные к действию β-лактамаз. Практически любая молекула антибиотика может инактивироваться в микробной клетке за счет какого-либо механизма резистентности, поэтому спустя некоторое время после начала использования нового препарата отмечают распространение детерминант резистентности к этому соединению в плазмидах и транспозонах. В связи с этим эффективность каждого антибиотика начинает уменьшаться, что обусловливает необходимость синтеза все новых антимикробных препаратов. Перспективными методами в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами служит использование соединений, подавляющих определенные механизмы резистентности в бактериальной клетке, механохимическая модификация антибактериальных препаратов с сорбцией на полимерных носителях с целью повышения их биодоступности и устойчивости во внешней среде (Лыков с соавт., 2013; Гайдуль с соавт., 2009). Наибольшие успехи в этом направлении достигнуты в результате применения неконкурентных ингибиторов β-лактамаз, например, клавулановой кислоты. Она обладает слабой антибактериальной активностью, но как собственно антибактериальный препарат ее не используют. Основное ее свойство – способность необратимо ингибировать пенициллиназы грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Другим перспективным направлением в борьбе с резистентностью бактерий – использование фосфогликолипидных антибиотиков. Препараты этой группы взаимодействуют с половыми пилями микроорганизмов, в связи с чем в первую очередь подавляют R+-клетки, несущие детерминанты резистентности. Другим подходом к решению проблемы воздействия на лекарственно-устойчивую популяцию микроорганизмов является использование соединений, обеспечивающих элиминацию плазмид из резистентных бактерий и действующих на детерминанты лекарственной устойчивости. Одним из способов, ведущих к элиминации плазмид из микробной клетки, было применение ДНК-

тропных веществ. Акрифлавин и хинакрин вызывают элиминацию R-факторов из сальмонелл, шигелл и эшерихий (Румянцев, 1984; Звягинцев с соавт., 1986). Эти описанные много лет назад базовые аспекты лечения бактериальной инфекции нашли подтверждение результатами многочисленных современных исследований.

Инновационные стратегии лечения бактериальных инфекций и инфекций биопленки вращаются вокруг расширения существующих методов лечения, таких как улучшение доставки и эффективности обычных антибиотиков и повышение эффективности антисептиков и введения совершенно новых терапевтических методов, таких как использование иммунотерапии, наночастиц, литических бактериофагов, фотодинамической терапии, новых антибиотиков и антимикробных пептидов. Для дальнейшего тестирования доступны несколько многообещающих стратегий лечения ППИ, выработанных invitro. Следующим этапом для большинства новых методов лечения является воспроизведение их эффектов на клинически репрезентативных моделях ППИ у животных против клинически значимых изолятов соответствующих бактерий (Taha et al., 2018). Новые подходы к лечению ППИ включают также таргетную терапию, нацеленную на устойчивые бактерии. Удаление биопленки также может быть достигнуто с помощью ферментативной терапии и ультразвука. Новыми методами предотвращения ППИ основаны на использовании улучшенных растворов для ирригации, интеллектуальных имплантатов с антимикробными свойствами, методов ингибирования кворума и разработку вакцин, которые могут революционизировать управление ППИ в будущем, максимально искореняя эту разрушительную проблему (Shoji, Chen, 2020).

В настоящее время пристальное внимание исследователей привлекают новые терапевтические платформы для разрушения матрикса биопленок с целью повышения эффективности антибиотиков. Бактериофаги (фаги) – одна из этих уникальных платформ, которая может разрушать биопленки, а также нацелена на унич-

тожение бактериальных клеток. Доклинические исследования инфекций, опосредованных биопленками, продемонстрировали способность фага уничтожать биопленки и устранять инфекции, проявляя синергетическое действие с антибиотиками. Существуют убедительные доклинические доказательства того, что фаг может снижать концентрацию антибиотиков, необходимых для эффективного лечения инфекции. Эти данные подтверждают многообещающую роль фагов в качестве будущего клинического дополнения к антибиотикам. Кроме того, фаготерапия может быть персонализирована для нацеливания на конкретный бактериальный штамм (Павлов с соавт., 2017; Самохин с соавт., 2018). Количество клинических исследований с использованием фаговой терапии ограничено в современной литературе, но некоторые исследования I фазы установили хороший профиль безопасности без неблагоприятных исходов. Чтобы использовать фаговую терапию для лечения ППИ в клиниках, необходимы дальнейшие доклинические испытания для изучения оптимальных методов доставки, а также взаимодействия между фагом и иммунной системой in vivo (Akanda et al., 2018).

Примером таких исследований является работа по изучению антибактериальной активности специально подобранного коктейля из бактериофагов против планктонных и связанных с биопленками *S. aureus* invitro. Пять препаратов бактериофагов, которые продемонстрировали бактерицидную активность против более 90% испытанных штаммов *S. aureus*, были объединены в коктейль StaPhage и оценены на предмет их антибактериальной активности в отношении планктонных и связанных с биопленками *S. aureus*, а также с биопленками, нанесенными на пористый титан с трехмерной печатью. Было обнаружено, что обработка StaPhage сразу после бактериальной инокуляции подавляла рост *S. aureus* на более чем 98% в 8-часовых культурах, когда множественность инфицирования бактерий фагами была больше 1: 1 ($p < 0{,}01$). Число жизнеспособных бактерий в биопленках на титановых поверхно-

стях было значительно снижено (от 6,8 log10 до 6,2 log10 колониеобразующих единиц [КОЕ]; p <0,01) после воздействия коктейля StaPhage in vitro. Не наблюдалось значительного снижения роста биопленок, подвергшихся воздействию цефазолина в 100 раз превышающей минимальную ингибирующую концентрацию (log10 6,81 КОЕ). В совокупности эти данные демонстрируют эффективность коктейлей бактериофагов, специфичных для *S. Aureus* in vitro против стафилококка, растущего на пористом титане, и требуют дальнейших исследований in vivo на клинически значимой модели у животных для оценки потенциального априменения бактериофага для лечения ППИ, вызванной *S. aureus* (Morris et al., 2019).

Инфекция перипротезного сустава *S. aureus* может иметь отрицательный результат посева в течение продолжительного периода времени (Urish, 2018; Yoon, 2017), имеет высокую частоту неудач протезирования, превышающую 50% после начала лечения (Urish, 2018), и 5-летнюю смертность в размере 20% (Choi, 2014; Lum, 2018), Подобно другим инфекциям, связанным с хирургическим имплантатом, проблема лечения этой ППИ связана со способностью *S. aureus* вызывать хроническую инфекцию, связанную с биопленкой, устойчивой к антибиотикам (Urish, 2016; Ma, 2018). Устойчивые к карбапенемам *Enterobacteriaceae* (CRE) и устойчивые к ванкомицину энтерококки (VRE) стали патогенами с множественной лекарственной устойчивостью (MDR), связанными с ППИ. При исследовании эффективности гранул сульфата кальция, содержащих антибиотики (ALCSB), в подавлении роста бактерий, и уничтожении предварительно сформированных биопленок CRE и VRE, использовали три штамма *Kl. pneumoniae* (KP) и штамм *E. faecalis* (EF). ALCSB диаметром 4,8 мм нагружали ванкомицином (V) и гентамицином (G), V и рифампицином (R), V и тобрамицином (T) или R и меропенемом (M) и помещали на триптический соевый агар, наносили один из тестируемых штаммов и инкубировали в течение 24 ч при 37 °C. Гранулы ежедневно переносили на чашки Петри для распределения свежего соевого агара и регистри-

ровали размер зоны ингибирования. ALCSB, содержащий R + M или R + V, вызывал наиболее обширную зону ингибирования до 5 недель. Эффективность предотвращения образования биопленок исследовали путем ежедневного заражения ALCSB 5 × 105 КОЕ / мл бактериальных клеток и анализа образования биопленок при заражении. В экспериментах по уничтожению биопленок ALCSB добавляли к предварительно выращенным 3-дневным биопленкам KP и штаммы EF, которые затем анализировали на 1 и 3 дни после воздействия. Подсчет КОЕ и конфокальные изображения прикрепленных клеток показали, что обработка ALCSB значительно снижает колонизацию и образование биопленок (5–7 log) с комбинациями R + M или R + V, по сравнению с ненагруженными гранулами. Это исследование предоставляет доказательства того, что местное высвобождение антибиотиков из ALCSB может быть Эффективным способом лечения биопленочной инфекции, образованной штаммами CRE и VRE с множественной лекарственной устойчивостью (Stoodley, 2020).

Таким образом, современное понимание биологии существования микроорганизмов, их поведение как колониально-социальных организмов позволяет иначе рассматривать процессы, лежащие в основе течения инфекции в биопленках. Форма существования микроорганизмов в виде биопленок – это эволюционно выгодный способ надклеточной организации патогенных и условно-патогенных прокариот при паразитировании в макроорганизме.

ГЛАВА V

БИОМАРКЕРЫ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

5.1. Особенности лабораторной диагностики ППИ

К настоящему времени не существует абсолютного точного метода для однозначного подтверждения или исключения ППИ. Следовательно, необходимо использовать комбинацию тестов – предоперационные и интраоперационные маркеры, включая количество клеток синовиальной жидкости (СЖ), сывороточные воспалительные маркеры, бактериологические исследования, клинические признаки и гистологическую картину, причем ряд из них инвазивны, другие – имеют недостаточную чувствительность и специфичность, а также высокую стоимость (Gehrke, 2014). Поэтому разработка комплексных методов диагностики ППИ, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, является актуальной.

Большинство диагностических критериев ППИ основаны на анализе различных показателей, таких как оценка количества лейкоцитов периферической крови, уровня С-реактивного белка (СРБ), результатов клинического, ренгенологического и микро-

биологического исследования. Кроме того, с целью повышения чувствительности и специфичности диагностики ППИ считается целесообразным использование методов молекулярной биологии (Shahi, 2016).

Наиболее распространенные методы молекулярной биологии, которые используются для диагностики ППИ, основаны на проведении амплификации фрагментов ДНК путем постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Melendez et al. 2014). ПЦР позволяет с высокой точностью идентифицировать микроорганизмы, присутствующие в СЖ. Данный метод пригоден и для обнаружения таких видов, как грибы рода *Candida* и метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA). Причем использование ПЦР в сочетании с масс-спектрометрией позволяет выявлять четыре из пяти случаев культурально-негативной ППИ (Bereza, 2013). Кроме того, патогены, вызывающие ППИ, как при положительных, так и отрицательных посевах образцов синовиальной жидкости, могут быть идентифицированы с помощью секвенирования ДНК (Tarabichi, 2018).

5.2. Основные диагностические биомаркеры ППИ

В настоящее время существует острая потребность в едином точном и надежном диагностическом тесте на наличие ППИ, обладающем достаточной чувствительностью и специфичностью (Shahi, 2017), так как ранняя диагностика ППИ крайне важна для определения тактики ведения больного. В этом случае было бы возможным менее радикальное лечение с хирургической обработкой перипротезных тканей и сохранением протеза, вместо проведения одно- или двухэтапной ревизии.

В перипротезных тканях после имплантации эндопротеза происходят определенные изменения. Показано, что после артропластики в перипротезных тканях наблюдается увеличение количества CD33+ HLA-DR- CD66b+ CD14-/low иммуносупрессивных

гранулоцитарных миелоидных супрессорных клеток (G-MDSC), ингибирующих пролиферацию Т лимфоцитов, что коррелировало со значительным повышением уровня интерлейкина-10 (IL-10), IL-6, and CXCL1 в ткани и IL-10 в сыворотке. Анализ синовиальной жидкости (СЖ) выявлял снижение уровня гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и растворимого лиганда CD40 (sCD40L), а также повышение уровня интерлейкина-6 (IL-6), хемоаттрактантного белка 2 моноцитов (CCL2) и Fms-подобного лиганда тирозин киназы 3 (Flt-3L) по сравнению с показателями в сыворотке. Авторы данной работы полагают, что увеличение количества G-MDSC при ППИ может способствовать хронизации имплант-ассоциированных инфекций, формирующих биопленки, путем предотвращения провоспалительного, антимикробного действия иммунных эффекторных клеток. Наблюдаемое формирование системных противовоспалительных изменений без сопутствующего усиления провоспалительных реакций может влиять на восприимчивость к перипротезной инфекции после операции (Heim et al., 2020).

Сывороточные маркеры воспаления являются многообещающими диагностическими инструментами из-за простоты и относительной безопасности процедуры взятия крови для пациента, по сравнению с аспирацией СЖ. Американская академия хирургов-ортопедов и международное консенсусное совещание по ППИ в настоящее время рекомендуют оценку скорости оседания эритроцитов (СОЭ) в сыворотке крови пациентов и С-реактивного белка, так как эти показатели являются хорошо известными биомаркерами системных ответов на воспаление, в качестве первой линии диагностики у пациентов с подозрением на ППИ. Результаты исследований показали довольно высокую чувствительность этих показателей при ППИ – 91% и специфичность 72% для СОЭ и чувствительность 94% и специфичность 74% для СРБ (Parvizi, 2012; 2018).

Несмотря на разработку диагностических критериев ППИ, которые широко используются клиницистами (Parvizi et al., 2011-

2018), в настоящее время не существует диагностического стандарта или индикаторов, которые могут обеспечить 100% диагностическую точность. Относительно низкая специфичность определения СОЭ И СРБ обусловливает необходимость поиска более специфичных маркеров ППИ, которые должны быть широкодоступны, малоинвазивны и достаточно информативны. Кроме того, использование антибиотиков снижает уровень диагностической значимости широко применяемых лабораторных маркеров, таких как СОЭ, СРБ и процентное содержание полиморфноядерных лейкоцитов (Jacovides, 2012), поэтому культуральное подтверждение патогена для клинических хирургов-ортопедов имеет решающее значение для определения стратегии лечения ППИ или использования антибиотиков.

Анализ результатов современных исследований позволил выявить в качестве потенциальных диагностических признаков ППИ целый ряд потенциальных биомаркеров – молекул биологически активных веществ, объективно отражающих наличие патологического процесса в протезированном суставе.

Известно, что при ППИ возникнет специфический иммунный ответ на патогены в инфицированном суставе (Manger, 2000; Shi, 2018). Этот защитный механизм отвечает за запуск системной иммунной реакции и воспалительного каскада. При этом выявляется специфический профиль экспрессии генов в лейкоцитах СЖ инфицированных суставов, что характерно для врожденного иммунного ответа на инфекцию (Deirmengian, 2005). Этот уникальный ответ наблюдался также и на уровне протеома, что позволило выявить несколько биомаркеров данного процесса – повышение синтеза IL-6, IL-8, α(2)-макроглобулина, СРБ в СЖ, которые потенциально также могут быть использованы для диагностики ППИ (Jacovides, 2011).

При анализе нескольких индикаторных тестов (количество лейкоцитов; определение процентного содержания полиморфоядерных лейкоцитов и уровней С-реактивного белка, альфа-дефензина

1 (α-дефензина), лейкоцитарной эстеразы, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1β, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), а также результатов культурального и молекулярно-биологического исследования, 8 из этих показателей – количество лейкоцитов, содержание полиморфоядерных лейкоцитов, СРБ, α-дефензин, лейкоцитарная эстераза, IL-6, IL-8 и культуральное исследование, показали высокую диагностическую значимость. Общая чувствительность этих 8 маркеров составила 0,85, при этом все маркеры обладали специфичностью ≥ 0,9. При этом самой высокой диагностической значимостью обладало выявление α-дефензина(Lee, 2017; Chen, 2019), на исследованиях которого при ППИ остановимся более подробно.

Альфа-дефензин 1

Иммунная система организма человека вырабатывает различные защитные механизмы против патогенов. Дефензины – представляют собой небольшие антимикробные пептиды, которые действуют как эффекторы и медиаторы иммунитета. Эти эндогенные катионные и амфипатические пептиды обладают антибактериальным, противогрибковым и противовирусным действием широкого спектра действия, участвующие в механизмах врожденного иммунного ответа и продуцируемые нейтрофилами в ответ на внедрение патогенов. Человеческие дефензины нейтрофилов (α дефензины) относятся к семейству катионных трисульфидсодержащих микробицидных белков. Помимо микробицидной активности, эти белки проявляют хемотаксическую, иммуномодулирующую и цитотоксическую активность и вовлечены в антибактериальную защиту организма и воспалительные процессы. Азурофильные гранулы нейтрофилов содержат высоко гомологичные человеческие дефензины 1 - 4. Три основных человеческих дефензина, дефензины 1 - 3 являются уникальными для нейтрофилов и составляют около 99% от общего содержания дефензинов в этих клетках. Количество данных беков в норме составляет 3 - 5 мг / на миллион

нейтрофилов человека. Активация нейтрофилов приводит к быстрому высвобождению дефензинов. Таким образом, только один тип клеток, нейтрофилы, могут быть источником дефензинов 1 - 3, измеряемых в плазме и других жидкостях организма во время инфекций и воспаления (Ganz, 2003; Klotman, Chang, 2006; Cheng, et al., 2914).

Альфа-дефензин 1 – биомаркер, который, как было показано, имеет очень высокую точность, позволяющую исключить/подтвердить ППИ. Определение этого биомаркера наиболее приемлемо для скрининга ППИ.Диагностическая значимость оценки α-дефензина при предполагаемой ППИ была установлена в целом ряде исследований. Тест с α-дефензином показал многообещающие результаты для диагностики ППИ, а его общая чувствительность и специфичность превышала 95% (Frangiamore, 2016; Shahi, 2016). Причем определение α-дефензина возможно даже в случае введения антибиотика, так как антибиотикотерапия не влияла на его уровень чувствительности (Shahi, 2016; Deirmengian, 2014). Полагают, что по сравнению с биомаркерами сыворотки, биомаркеры в СЖ должны обеспечивать более высокую чувствительность и специфичность для диагностики ППИ. СЖ легко получить с помощью предоперационной или интраоперационной аспирации. определение α-дефензина в СЖ – высоко чувствительный и специфичный метод диагностики ППИ (Frangiamore, Gajewski, 2016; Sigmund, 2017), однако его чувствительность считается недостаточной на втором этапе лечения ППИ после реимплантации (Xie, 2017; Suen, 2018).

Недавно была разработана и представлена новая версия теста определения α-дефензина для быстрого определения данного параметра в синовиальной жидкости – SynovasureAlphaDefensin™ (CDLaboratories, CDDiagnostics, Claymont, USA). Хотя этот тест не дает информации об идентичности инфекционного патогена, он играет важную роль в раннем распознавании ППИ и позволяет хирургам без промедления начать адекватную терапию (Gehrke, 2018; Bozhkova, 2020).

Диагностическая значимость исследования α-дефензина Synovasure™ для выявления или исключения ППИ и сравнения его с чувствительностью и специфичностью других диагностических критериев в соответствии с Международной консенсусной группой по перипротезным инфекциям суставов таже была подтверждена при исследовании ППИ у пациентов, которым было проведено ревизионное тотальное эндопротезирование коленного сустава. Было установлено, что количество лейкоцитов в синовиальной жидкости, а также относительное содержание нейтрофилов были значительно выше у пациентов с ППИ, чем у пациентов с асептической нестабильностью. Чувствительность α-дефензина Synovasure™ составила 87,5%, а специфичность – 97,1%, прогностическая ценность положительного результата – 93,3%, отрицательного – 94,4%, что с точки зрения чувствительности и отрицательной прогностической ценности было выше, чем у других тестов – культурального метода, количества синовиальных клеток, СОЭ и количества С-реактивного белка (Balato, 2018). Согласно данным других авторов, тест Synovasure™ в диагностике ППИ достигал чувствительности 69% и специфичности 94%. Его диагностическая значимость была сравнима с таковой гистологического исследования и бактериологического метода с одной положительной культурой. Благодаря простоте использования и возможности быстрого получения результата данный тест, по мнению авторов работы, может быть информативным вспомогательным средством диагностики ППИ (Sigmund, 2017).Однако при инфицировании перипротезных тканей низковирулентными штаммами стафилококка определение α-дефензина продемонстрировало значительное количество ложноотрицательных результатов (Kleiss, 2019). П данным этих авторов, чувствительность и специфичность исследования α-дефензина СЖ методом ELISA при ППИ составила 78,2 и 96,6%, соответственно. Положительная и отрицательная прогностическая значимость

составили в среднем 89,6% и 92,2%. Однако данный тест был ложноотрицательным в 22% септических ревизий, большинство из которых были связаны с инфицированием низковирулентным коагулазонегативным стафилококком, встречающимся при поздних хронических или ранних послеоперационных ППИ. В систематическом обзоре в электронных базах данных исследований альфа-дефензина или теста Synovasure™ (ZimmerBiomet, USA, Indiana) для диагностики ППИ было выявлено, что объедиеннная чувствительность лабораторного теста на α-дефензин составила 0,95 (95%), а объединенная специфичность составила 0,97 (95%) для четырех исследований с пороговым уровнем 5,2 мг/л. Суммарная чувствительность для теста Synovasure™ составила 0,85 (95%), а совокупная специфичность – 0,90 (95%). Статистически значимая разница между разными тест-системами определялась при оценке чувствительности (p = 0,019), но не в специфичности (p = 0,47). Авторы данной работы заключают, что лабораторные исследования уровня α-дефензина остаются многообещающим инструментом для диагностики ППИ. Причем тест Synovasure™ имеет значительно более низкие характеристики, а совокупные результаты сопоставимы с тестом на лейкоцитарную эстеразу(Marson, 2018).Близкие по значению результаты были получены Wyatt M.C. с соавт., согласно которым суммарная диагностическая чувствительность и специфичность определения α-дефензина (6 исследований) для ППИ составляли 1,00 (95% доверительный интервал (0,82–1,00) и 0,96 (95% (0,89–0,99), соответственно (Wyatt, 2016).

Следовательно, определение уровня α-дефензина СЖ в настоящее время рассматривается как надежный скрининговый диагностический критерий ППИ, преимуществами которого является простота выполнения, высокая чувствительность и специфичность, но его использование при возможном инфицировании низковирулентными штаммами микроорганизмов требует подтверждения другими методами исследования.

Лейкоцитарная эстераза

Исследование лейкоцитарной эстеразы, наряду с α-дефензином синовиальной жидкости обеспечивают быструю и удобную диагностику ППИ. Полагают, что чувствительность α-дефензина и лейкоцитарной эстеразы одинакова, при этом оба этих метода имеют высокую специфичность в клинической практике (Chen, 2019).

Лейкоцитарная эстераза - фермент, секретируемый активированными нейтрофилами, рекрутируемыми в области инфекции. Определение лейкоцитарной эстеразы в течение многих лет использовалось преимущественно для диагностики инфекции мочевыводящих путей (Diviney, 2020). Лейкоцитарная эстераза немного менее чувствительна ряда других маркеров, но также чрезвычайно специфична. Так, в исследовании диагностической значимости серологических маркеров воспаления при ППИ, совокупная чувствительность и специфичность для СОЭ составляли 88% (95% ДИ, 86-90%) и 70% (95% ДИ, 68%), соответственно Суммарная чувствительность и специфичность для СРБ составляли 97% (95% ДИ, 93–99%) и 91% (95% ДИ, 87–94%) соответственно. Однако в этом исследовании критерии MSIS не использовались в качестве золотого стандарта. Суммарная диагностическая чувствительность и специфичность лейкоцитарной эстеразы для диагностики ППИ составила 0,81 (95% ДИ, 0,49–0,95) и 0,97 (95% ДИ, 0,82–0,99), соответственно. AUC для лейкоцитарной эстеразы и ППИ составляла 0,97 (95% ДИ, 0,95–0,98) (Wyatt, 2016). Высокую чувствительность и специфичность синовиальной лейкоцитарной эстеразы для диагностики ППИ была также установлена и в работе DeVecchi E., с соавт., которые, кроме того, указывают на необходимость оценки панели из нескольких маркеров - α-дефензина, количества лейкоцитов и СРБ для оптимизации диагностики этой патологии (DeVecchi et al., 2018).

D-димер и фибриноген

D-димер представляет собой белковый фрагмент, продукт деградации фибрина, образующийся в результате фибринолиза

сгустков фибрина при растворении кровяного сгустка, возникающего при свертывании крови, маркер тромбообразования (Ariens et al., 2002; Adam, Key., 2009; Halaby et al., 2015). Количество D-димера отражает состояние свертывания крови и усиливается при системных или местных инфекциях, тромбозах и опухолевых заболеваниях (Mikuła, 2018; Folsom, 2015; Yao, 2019). Был обнаружен высокий уровень D-димера в сыворотке был у больных с ППИ. Причем данный белковый фрагмент продемонстрировал высокую чувствительность (87.50%), и специфичность (89.19%)(Hu, 2020).Эти результаты подтверждаются итогами другого широкомасштабного исследования, в котором приняли участие 1592 пациента. Суммарная чувствительность и специфичность D-димера для диагностики ППИ составляла 0,82 (95% ДИ, 0,72 ~ 0,89) и 0,73 (95% ДИ, 0,58 ~ 0,83) соответственно. Объединенная положительная диагностическая значимость и отрицательная диагностическая значимость для данного параметра составили 2,99 (95% ДИ, 1,84 ~ 4,88) и 0,25 (95% ДИ, 0,15 ~ 0,41), соответственно. Объединенные AUC и диагностические отношения шансов составили 0,85 (95% ДИ, 0,82 ~ 0,88) и 12,20 (95% ДИ, 4,98 ~ 29,86) соответственно. Авторы заключают, что D-димер является перспективным биомаркером для диагностики ППИ, который следует использовать вместе с другими маркерами или в качестве дополнения к другим диагностическим методам для повышения диагностической эффективности (Zhang, 2020). Однако, по мнению других авторов, D-димер плазмы может иметь очень ограниченную диагностическую ценность для диагностики ППИ, в то время как фибриноген плазмы, другой показатель, связанный с коагуляцией, демонстрирует более многообещающие характеристики. Плазменный фибриноген обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для диагностики ППИ со значениями, аналогичными значениям классических маркеров, включая уровень СРБ и СОЭ (Li, 2019).

Основываясь на индексе Юдена для оценки информативности диагностических технологий в медицинских исследованиях

(Korneenkov, et al., 2019), оптимальные предельные значения для прогноза для уровня фибриногена и количества тромбоцитов составляли 3,57 г/л и 221 × 109 г/л, соответственно. Чувствительность и специфичность при диагностике ППИ составили 68,6% и 86,0% для фибриногена, соответственно, 57,5% и 83,1% для количества тромбоцитов, соответственно. Для диагностики ППИ у пациентов с сопутствующими заболеваниями, связанными с нарушением коагуляции чувствительность и специфичность составляли 76,7% и 72,2% (фибриноген, соответственно) и 48,8% и 63,9% (количество тромбоцитов, соответственно). Следовательно, фибриноген плазмы показал высокую диагностическую значимость при диагностике ППИ до ревизионного эндопротезирования, сравнимую с таковой традиционных воспалительных маркеров. Хотя диагностическая ценность определения количества тромбоцитов уступала традиционным маркерам, но была удовлетворительной для диагностики ППИ. Определение фибриногена может быть приемлемо даже для диагностики ППИ у пациентов с сопутствующими заболеваниями, связанными с нарушением коагуляции (Wu, 2020).

Кальпротектин

Кальпротектин, представляющий собой гетеродимер S100A8 / S100A9, принадлежащий к семейству белков S100, как известно, участвует механизмах реализации острой и хронической воспалительной реакции (Frosch, et al., 2000; Bréchard, et al., 2013). В большинстве публикаций сообщается о провоспалительной функции кальпротектина(Frosch, etal., 2009; Averill, et al., 2011). Напротив, в ряде исследований продемонстрировано, что введение кальпротектина индуцирует иммуносупрессию в моделях на животных (Otsuka, et al., 2008), что указывает на то, что, подобно IL-27, кальпротектин может выполнять противоположные регуляторные функции. Так, в нескольких работах представлены доказательства того, что S100A8 и S100A9 могут оказывать противовоспалительное действие. Внутриклеточный S100A9 может регулиро-

вать адаптивный иммунитет, индуцируя накопление миелоидных супрессорных клеток (MDSC) у лиц с опухолями. MDSC способны подавлять ответы Т-клеток. Cheng P., и его коллеги показали, что S100A9 ингибирует дифференцировку дендритных клеток и макрофагов, индуцирует накопление MDSCs за счет повышенной продукции активных внеклеточных форм кислорода (ROS) (Cheng et al., 2008). Sinha P. С соавторами сообщили, что S100A8/A9 связывается с рецепторами гликопротеинов на MDSC и способствует их миграции и накоплению (Sinha, et al., 2008). Протеин S100A9 был предложен в качестве нового маркера моноцитарных MDSC человека (Zhao, et al., 2012). С другой стороны, кальций-связывающие белки A8 и A9 (S100A8 и S100A9) S100, также известные как белки 8 (MRP8) и 14 (MRP14), связанные с фактором ингибирования миграции, в большом количестве экспрессируются в миелоидных клетках, таких как циркулирующие моноциты и нейтрофилы. Уровень их экспрессии может использоваться как биомаркер воспаления при бактериальных инфекциях и аутоиммунных заболеваниях (Ryckman, et al., 2003). Протеины S100A8 и S100A9 могут образовывать гетеродимерный комплекс, называемый кальпротектином и обладающий противомикробным действием (Leukert, et al., 2006). Внеклеточные белки S100A8 и S100A9 связываются с Toll-подобным рецептором 4 и рецептором конечных продуктов гликирования (RAGE), чтобы запускать активацию NF-κB и продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов(Vogl et al., 2007).Оверэкспрессия S100A8 и S00A9 в макрофагах приводила к усилению продукции ROS, а также к повышенной экспрессии мРНК противовоспалительного IL-10. Следовательно, кальций-связывающие белки S100A8 и S100A9 в миелоидных клетках обладают иммунорегулирующим действием (Yang et al., 2018). Во время воспаления гетеродимер кальций-связывающих белков S100A8/A9 активно высвобождается и играет решающую роль в модулировании воспалительной реакции путем стимуляции рекрутирования лейкоцитов и индукции секреции цитокинов. S100A8/

А9 (кальпротектин) служит перспективным кандидатом в биомаркеры для диагностики заболеваний, связанных с воспалением, а также для мониторинга их активности при проведении терапии. Поскольку блокада активности S100A8/A9 с использованием низкомолекулярных ингибиторов или антител улучшает патологические состояния на моделях у экспериментальных животных, этот гетеродимер имеет потенциал и в качестве терапевтической мишени (Wang et al., 2018).

Оценка уровня кальпротектина рассматривается в качестве диагностического биомаркера при ППИ. Например, кальпротектин в СЖ, полученной при ревизии тазобедренного или коленного суставов, ретроспективно измерялся с использованием коммерческого теста для диагностики ППИ «Lyfstone» и сравнивался с критериями ICM 2018 г. и золотыми стандартами обзора клинических случаев (ICM-CR). Общая точность исследования кальпротектина по сравнению с ICM составила 75,36% (95% (доверительный интервал (ДИ) от 63,51% до 84,95%), чувствительность и специфичность составили 75,00% (95% ДИ от 53,29% до 90,23%) и 75,56% (95% ДИ от 60,46% до 87,12%), соответственно, положительная прогностическая ценность составила 62,07% (95% ДИ от 48,23% до 74,19%), а отрицательная - 85,00% (95% ДИ от 73,54% до 92,04). Эти данные демонстрируют, что анализ уровня кальпротектина может быть эффективным диагностическим маркером ППИ, однако, по мнению авторов работы, в настоящее время необходимы дополнительные проспективные исследования его диагностической значимости (Trotteretal, 2020). В другой работе кальпротектин в СЖ тестировали с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Также оценивали СОЭ, СРБ, количество лейкоцитов и полиморфно-ядерных клеток СЖ. Средний уровень кальпротектина составил 776 мкг/мл в группе с ППИ и лишь 54,5 мкг/мл в группе пациентов с асептической нестабильностью протеза ($p < 0,05$). Чувствительность определения кальпротектина составила 95,2%, специфичность - 97,6%.

При этом чувствительность кальпротектина в группе пациентов с ППИ, леченных антибиотиками, составляла 100%, тогда как в группе пациентов с ППИ, не получавших антибиотики, чувствительность составила 90,9%. Хотя 47,6% пациентов в группе с ППИ получали антибиотики перед аспирацией СЖ, диагностическая эффективность кальпротектина оставалась высокой. Чувствительность и специфичность СОЭ, СРБ, количества лейкоцитов и полиморфно-ядерных клеток СЖ варьировала от 76,2% до 90,5% и от 64,3% до 85,7%, соответственно, что свидетельствовало о большей диагностической эффективности определения кальпротектина в синовиальной жидкости для диагностики ППИ, превосходящей таковую СОЭ, СРБ, количество лейкоцитов и полиморфно-ядерных клеток СЖ (Zhang, 2020).

Гликопротеин CD64

Хорошо известно, что моноциты представляют собой гетерогенную популяцию клеток и их различные субпопуляции играют важную роль при воспалении. Кластер дифференцировки CD64 является одним из Fc рецепторов, который инициирует иммунологические и воспалительные реакции. Увеличение экспрессии CD64 наблюдают при ряде воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Например, у пациентов с ревматоидным артритом (РА), по сравнению с здоровыми добровольцами, экспрессия CD64 на моноцитах была значительно повышена. Экспрессия CD64 на моноцитах CD14 ++ CD16- и CD14 ++ CD16 + положительно коррелировала со скоростью оседания эритроцитов, уровнем С-реактивного белка, ревматоидного фактора (РФ), антителами к цитруллинированному белку (ACPA) и показателем активности заболевания 28 (DAS28). Кроме того, было обнаружено, что экспрессия CD64 на моноцитах CD14 ++ CD16 + связана с уровнем IL-6 в сыворотке. То есть экспрессия CD64 на моноцитах CD14 ++, CD16- и CD14 ++, CD16 + была повышена и связана с активностью заболевания при РА (Luo et al., 2018).

Результаты систематического обзора и метаанализа оценки диагностической точности CD64 нейтрофилов, при сравнении его с С-реактивным белком и прокальцитонином для диагностики инфекции у взрослых пациентов с септическим синдромом свидетельствуют о высокой диагностической значимости биомаркера CD64 нейтрофилов для диагностики инфекции (Yeh et al., 2019). Гликопротеин CD64 нейтрофилов (Fc-гамма-рецептор 1 (FcγR1)), играет важную роль в развитии воспаления при бактериальных инфекциях и, следовательно, может быть ценным биомаркером и в диагностике ППИ. Было выявлено, что уровень CD64значительно повышается, достигая пика примерно через 3 дня после артропластики сустава, но быстро снижается почти до исходного уровня в течение примерно 5 суток (Katoh et al., 2013).

При оценке диагностической значимости CD64 в сравнении с СРБ и прокальцитонином, не было выявлено различий в измерениях маркеров инфекции. Авторы делают заключение о диагностический эффективности CD64 нейтрофилов при ППИ, эквивалентной другим маркерам – СРБ и прокальцитонину. Тем не менее, определение CD64 пригодно для диагностики ППИ (Fujita et al., 2018). Однако в другом исследовании сообщается о более высокой информативности определенияCD64 при ППИ, по сравнению с СРБ (Doi et al., 2016). Это положение подтверждается результатами проспективного исследования пациентов, перенесших ревизионное эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, которые, согласно критериям Общества скелетно-мышечной инфекции, были классифицированы как инфицированные и неинфицированные. У них до операции измеряли экспрессию CD64 нейтрофилов, рассчитывали CD64 индекс как соотношение экспрессии в нейтрофилах к таковой в контрольных образцах, и процентное содержание полиморфноядерных нейтрофилов в СЖ, а также сывороточный CD64, СРБ и СОЭ. Определение экспрессии CD64 в сыворотке не показала значимой разницы между двумя исследованными группами пациентов. В то же время уровень CD64 СЖ и

содержание полиморфноядерных нейтрофилов позволили хорошо дифференцировать группы с ППИ и асептической нестабильностью эндопротеза. Оптимальное пороговое значение синовиального индекса CD64 для диагностики ППИ составило 0,85, с чувствительностью 92,00%, специфичностью 96,00%. Следовательно, значение индекса CD64 в СЖ может быть многообещающим лабораторным маркером для скрининга ППИ. Пороговое значение 0,85 для синовиального индекса CD64 потенциально позволяет отличить асептическую нестабильность от ППИ (Qin, 2020).

Прокальцитонин

Прокальцитонин (ПКТ), предшественник кальцитонина, представляет собой белок из 116 аминокислот, продуцируемый нейроэндокринными и парафолликулярными клетками щитовидной железы. Уровень ПКТ в сыворотке у здоровых людей как правило, очень низкий (<0,05 нг/мл) (Morgenthaler, et al., 2002), но значительно повышается при бактериальных и грибковых инфекциях (Ferriere, 2000; Fontela, Lacroix, 2016). В ряде исследований было показано более высокое содержание ПКТ в сыворотке при септическом артрите, в отличие от асептического (Saeed et al., 2013). ПКТ в сыворотке применялся и для диагностики ППИ, причем, как сообщается, демонстрировал высокую специфичность (98%), но низкую чувствительность (33%) при развитии ППИ (Frangiamore, 2016). Недавно опубликованный метаанализ показал, что определение сывороточного ПКТ при ППИ имело совокупную чувствительность и специфичность 53% и 92% соответственно (Xie et al., 2017).Однако, лишь несколько исследований касались эффективности определения ПКТ в СЖ для диагностики ППИ (Saeed et al., 2013), и его диагностическая ценность четко не была установлена. С целью исследования уровня ПКТ в СЖ и сыворотке как диагностического инструмента для выявления ППИ и оценки его диагностической значимости по сравнению со стандартными тестами, в работе Sa-Ngasoongsong P. с соавт., были определены средние зна-

чения ПКТ в СЖ и сыворотке в группе больных с ППИ. Данные показатели были значительно выше, чем в группе пациентов с асептической нестабильностью: средний уровень ПКТ в сыворотке в группе с ППИ составлял 0,33 нг/мл (0,08-2,79 нг / мл), тогда как при асептической нестабильности – 0,04 нг / мл (0,03-0,06 нг / мл) (p <0,001). При этом средний уровень ПКТ в СЖ (СЖ-ПКТ) составлял 0,16 нг/мл (0,12-0,26 нг / мл) в группе с ППИ, а при асептической нестабильности – 0,00 (0,00 -0,00 нг/мл) (p <0,001). СЖ-ПКТ с пороговым уровнем 0,08 нг/мл имел AUC 0,87, чувствительность 90,0%, специфичность 83,3% и диагностическую значимость отрицательного результата 0,12. Сывороточный ПКТ со стандартным пороговым уровнем 0,5 нг/мл имел AUC 0,70, чувствительность 40,0%, специфичность 100,0% и диагностическую значимость отрицательного результата 0,60 (Sa-Ngasoongsong et al., 2018). Следовательно, определение ПКТ в СЖ имело более высокую диагностическую значимость при диагностике ППИ. Однако эти данные не находят подтверждения в исследовании других авторов. Согласно этим данным, суммарная специфичность ПКТ при ППИ составляла 0,95 (95% ДИ, 0,63–1,00). Определение ПКТ имело высокую диагностическую значимость положительного результата 9,3 (95% ДИ, 5,3–16,2) что делает его приемлемым для диагностики ППИ. Но объединенная диагностическая значимость отрицательного результата для ПКТ составила 0,44 (95% CI, 0,25-0,78), что, по мнению авторов исследования, делает его непригодным для исключения ППИ. Таким образом, определение ПКТ не рекомендуется использовать в качестве диагностического инструмента для исключения ППИ (Yoon et al., 2018).

Низкую диагностическую значимость ПКТ показало исследование Busch A., с соавт. При выявлении диагностической значимости определения ПКТ в сыворотке и СЖ при ППИ и сравнении его с биомаркерами, рекомендованными в Определении MISIS (2018 г), было показано, что средние уровни сывороточного ПКТ (С-ПКТ) были значительно выше в группе ППИ, чем при асепти-

ческой нестабильности (ППИ: 0,05 ± 0,21 нг/мл (0,0-1,03, асептическая нестабильность: 0,02 ± 0,03 нг/мл (0,0-0.18). В то же время, в СЖ средние значения ПКТ в группе пациентов с асептической нестабильностью были значительно выше, чем в группе с ППИ (ППИ: 2,7 ± 1,4 нг/мл (0,53-9,7, асептическая нестабильность: 8,7 ± 2,5 нг/мл (0,25- 87.9). С-ПКТ с пороговым уровнем 0,5 нг/мл имел чувствительность 13,0% и специфичность 91,0%. СЖ-ПКТ с пороговым уровнем 5,0 нг/мл имел чувствительность 13,0% и специфичность 52,0%, что является недостаточным в дифференциальной диагностике ППИ и асептической нестабильности при тотальной артропластике сустава (Busch et al., 2020).

Подводя итог сказанному выше, определение ПКТ при диагностике ППИ имеет недостаточную диагностическую значимость, как положительную, так и значимость отрицательного результата, то есть для исключения ППИ отрицательные показатели ПКТ должны быть дополнены результатами других методов исследования; определение ПКТ в СЖ имеет более высокую диагностическую значимость, по сравнению с таковым в сыворотке крови.

Аденозиндезаминаза, альфа-2-макроглоблулин, сывороточный амилоид А1, гепарин-связывающий белок

В качестве новых, относительно малоизученных маркеров ППИ рассматриваются фермент аденозиндезаминаза, альфа-2-макроглоблулин, сывороточный амилоид А1 и гепарин-связывающий белок.

Фермент аденозиндезаминаза (ADA) находится в цитоплазме всех клеток млекопитающих. Он участвует в катаболизме пуриновых нуклеозидов и катализирует превращение аденозина в инозин, а дезоксиаденозина в дезоксиинозин. Это превращение является начальным этапом в серии реакций, отвечающих за пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов.

Альфа-2-макроглоблулин (α2M) – белок плазмы, основной компонент фракции альфа-2-глобулинов и первичный ингибитор протеиназы плазмы. Этот гликопротеин представляет собой гомоте-

трамер с субъединицами 180 кДа, который необходимо модифицировать протеиназами для образования его конечной активной формы/ α2M, принимает участие в транспортировке цитокинов и ростовых факторов (Sottrup-Jensen et al., 1984; Petersen, 1993).

С целью исследования диагностической значимости анализа СЖ при дифференциальной диагностике ППИ ряда биомаркеров, таких как уровни аденозиндезаминазы, альфа-2-макроглоблулина, в работе Sousa R., с соавт., изучали уровни данных параметров у пациентов с ППИ, диагноз которой соответствовал определению, данному MISIS, а также при асептический нестабильности. Уровни общего количества лейкоцитов, доли полиморфноядерных лейкоцитов, СРБ, ADA и α2M в СЖ были значительно выше у пациентов с ППИ, чем у пациентов с асептической нестабильностью. В то же время уровни прокальцитонина были сопоставимы в двух этих группах. Авторы определили пороговые значения для оптимальной эффективности диагностики ППИ, которые составили: общее количество лейкоцитов> 1463 клеток /мкл (чувствительность 100%, специфичность 71,9%, положительная прогностическая ценность 71,9%, прогностическая ценность отрицательного результата 100%); доля полиморфноядерных лейкоцитов > 81% (чувствительность 78,3%, специфичность 75,0%, положительная прогностическая ценность 69,2%, прогностическая ценность отрицательного результата 82,8%); СРБ> 6,7 мг/л (чувствительность 78,3%, специфичность 93,8%, положительная прогностическая ценность 90,0%, прогностическая ценность отрицательного результата 85,7%); ADA> 61 U/л (чувствительность 78,3%, специфичность 96,9%, положительная прогностическая ценность 94,7%, прогностическая ценность отрицательного результата 86,1%) и α2M > 958 мг/л (чувствительность 47,8%, специфичность 96,9%, положительная прогностическая ценность 91,7%, прогностическая ценность отрицательного результата 72,1%). Сочетание повышенного уровня СРБ или ADA и общего количества лейкоцитов> 1463 клеток/мкл увеличивало специфичность диагностики. При этом повышенное

общее количество лейкоцитов в СЖ имело большую прогностическую ценность отрицательного результата при диагностике ППИ, а добавление более специфических маркеров, таких как СРБ и ADA, улучшало положительную прогностическую ценность (Sousa et al., 2017). Таким образом, сочетанная оценка таких маркеров, как СРБ, ADA и α2M дополнительно к измерению количества лейкоцитов в синовиальной жидкости может уменьшить количество сомнительных результатов, требующих более дорогостоящего исследования.

Пресепсин

Среди биомаркеров крови недавно описан протеин пресепсин, как мощный диагностический инструмент, не только для выявления сепсиса, но и других инфекционных процессов (DeLaTorre, 2016). Пресепсин (растворимая форма рецептора CD14, sCD14-ST) представляет собой продукт расщепления рецептора CD14 с молекулярной массой 13 кДа, который распознает различную структуру клеточной поверхности как у грамотрицательных, так и у положительных бактерий. CD14 обладает функцией фиксирующего протеина, усиливающего ответ TLR4 и TLR2 (Gupta et al., 1996). Растворимая форма CD14 весьма существенна для ответа TLR4- и TLR2-клеток, лишенных мембраносвязывающего CD14 (Landman et al., 1996). Пресепсин в кровотоке можно рассматривать как маркер активации клеток моноцитарно-макрофагального ряда в ответ на патогены (Chenevier-Gobeaux et al., 2015). Пресепсин удаляется с поверхности моноцитов во время воспалительной реакции и высвобождается в кровь. Следовательно, пресепсин может служить маркером циркуляции инфекции (Marazzi, 2018). В исследовании Galliera с соавт. сообщалось о специфическом участии растворимой формы толл-подобного рецептора 2 (TLR2) при ППИ в распознавании и ответе на грамположительные бактерии (Galliera et al., 2014). Известно, что TLR2 играет существенную роль в распознавании антигенов грамположительных бактерий, таких как петидогликан, липотейхоевая кислота и липопротеины.

Существует тесное взаимодействие между растворимой формой CD14 и TLR2 (Raby, 2014; 2016), что указывает на возможный механизм действия пресепсина в ответ на грамположительную бактериальную инфекцию.

Несколько клинических исследований показали, что пресепсин является специфическим и чувствительным новым маркером для диагностики сепсиса (Dupuy et al., 2013), для оценки тяжести сепсиса и для прогнозирования его исхода (Wu et al., 2015). Для исследования диагностического и прогностического значения пресепсина при ППИ, уровни данного протеина, СРБ, сывороточного интерлейкина – 6 (IL-6), запускающего рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 1 (TREM-1), CCL2, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP-9), CD163, остеопонтина (OPN) и TLR2 измеряли в разное время после операции эндопротезирования. Оказалось, что пресепсин имел большую диагностическую ценность, чем СРБ и IL-6; а CD163, TREM-1 и MMP-9 имели очень низкий диагностический потенциал при ППИ. Показатели пресепсина, OPN, CCL2 и TLR2 значительно снижались с увеличением времени восстановления после операции у пациентов с ППИ. Следовательно, пресепсин можно рассматривать как полезный инструмент для диагностики и клинического мониторинга ППИ; его определение может быть подкреплено панелью новых воспалительных маркеров, участвующих в воспалительных ответах, опосредованных моноцитами / макрофагами, таких как OPN, CCL2, TLR2 (Marazzi, 2017).

Связь между TLR, моноцитами, воспалительными цитокинами, такими как интерлейкин IL-1 и IL-6, и хемокином CCL2 в механизме действия пресепсина может обеспечиваться рецептором, экспрессируемым на миелоидных клетках TREM-1 (Kluckova, 2020). Так как о полном механизме формирования sCD14-ST известно еще немного, более глубокое изучение действия пресепсина в воспалительной реакции и его корреляции с другими медиаторами воспаления может улучшить его диагностический потенциал и клиническое применение при ППИ.

TREM-1

В последние годы начали изучаться воспалительные маркеры TREM-1 и HMGB1 (или амфотерин — белок с высокой подвижностью из группы ядерных негистоновых белков HMG. HMGB1 взаимодействует с ДНК ядра клетки, вовлечен в механизм воспаления, являясь медиатором цитокинов). Экспрессия рецептора TREM-1 связана с активированным иммунитетом, опосредованным Т хелперами 1 типа (Th1). Длительная экспрессия этой молекулы поддерживает провоспалительное состояние как на системном, так и локальном уровне, например при опухолевом росте (Pelham, 2014). Было показано, что блокирование TREM-1 проявляет защитные эффекты в индуцированном липополисахаридом формировании инфламмасомы (Liu T., 2016). Повышенные уровни sTREM-1 в сыворотке/плазме были обнаружены при воспалительных заболеваниях как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Покоящиеся респираторные эпителиальные клетки экспрессируют TREM-1; индуцированная секреция провоспалительных цитокинов/хемокинов осуществляется с вовлечением TREM-1 сигнального пути (Tan, 2020). TREM-1 связан с различными аспектами воспалительного ответа: он участвует в передаче сигналов TLR, действуя как «усилитель воспалительного ответа»; он оверэкспрессируется на моноцитах параллельно с CD14 в септических условиях, затем он удаляется из моноцитов под действием матричной металлопротеиназы 9 (MMP-9) и индуцирует воспалительные цитокины IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и CCL2. CD14, TREM-1 и TLR2 также показали свой диагностический потенциал при выявлении ППИ (Marazzi, 2018).

CRELD2

Физиологическая функция богатого цистеином EGF-подобного домена 2 (Creld2), который у человека кодируется геном *CRELD2,* ранее охарактеризованного как мишень преобразователя сигнала стресса эндоплазматического ретикулума Atf6, заключается в уси-

лении укладки и деградации протеинов. Дефицит Creld2 приводит к нарушению регуляции метаболического гомеостаза и вызывает развитие стеатогепатоза у самцов (Kern P., et al., 2020). Кроме того, ген *CRELD2* выполняет решающую роль в регуляции остеогенной дифференцировки (Zhang, 2013), в нефрологии мочевой *CRELD2* рассматривается как биомаркер для ранней диагностики, стратификации риска, мониторинга реакции на лечение при заболеваниях почек с вовлечением эндоплазматического ретикулума (Kim, 2017). Было таже установлена диагностическая значимость определения уровня *CRELD2* в СЖ, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер для диагностики ППИ (Chen, 2019).

5.3. Цитокины и факторы роста как биомаркеры ППИ

Интерлейкин 6

При диагностике ППИ значительное количество исследований посвящено роли интерлейкина-6 (IL-6) – плейотропного цитокина с высокой клинической значимостью, важного медиатора межклеточных взаимодействий, регулирующего как про-, так и противовоспалительные процессы. IL-6 вовлечен в процессы бактериального клиренса, инициации адаптивного иммунного ответа, включая продукцию интерлейкина 4 (IL-4) антиген-презентирующими клетками, усиливает активность CD4+ Т лимфоцитов и созревание плазматических клеток.Индуцированная IL-6 передача сигналов инициируется последовательным связыванием его с рецептором IL-6-α и с субъединицей рецептора, передающей сигнал, gp130. Этот активный рецепторный комплекс инициирует передачу сигналов через киназу Януса. Следует отметить, что рецептор IL-6 существует в двух формах – растворимой и трансмембранной. Связывание IL-6 с мембранным рецептором IL-6-α индуцирует противовоспалительную классическую передачу сигналов, тогда как связывание его с растворимым рецептором IL-6-α индуцирует провоспалительную

транс-сигнализацию. Причем, транс-сигнализация заметно сильнее, чем классическая сигнализация. Понимание молекулярных механизмов, которые определяют различия между транс- сигнализацией и классической передачей сигналов важно для разработки методов лечения, направленных на ингибирование процесса воспаления. Противоположные про- и противовоспалительные ответы, инициированные транс- и классической передачей сигналов IL-6, зависят исключительно от соотношения экспрессии субъединиц всего рецепторного комплекса. Эти данные закладывают основу для разработки новых подходов в таргетной терапии, направленной на блокировку провоспалительной транс-передачи сигналов (Reeh, 2019).

IL-6 продуцируется множеством клеток, включая моноциты и макрофаги, стимулирующие иммунный ответ, и является одним из важнейших медиаторов лихорадки и острого воспалительного ответа, его продукция значительно повышается при сепсисе (Song et al., 2019). Диагностическая значимость IL-6 была установлена при дифференциальной диагностике ППИ и асептической нестабильности эндопротеза при тотальном протезировании суставов (Randau, 2014). Диагностическая значимость IL-6 была подтверждения и в более поздней работе Qin L., с соавт., которые показали, что определение IL-6 в СЖ с порогом 1855,36 пг/мл обладало средней чувствительностью 94,59% (95%; ДИ от 81,8% до 99,3%) и средней специфичностью – 92,86% (95% ДИ от 82,7 до 98,0%) для выявления хронической ППИ. Значение 6,7 пг/мл было определено как оптимальное пороговое значение сывороточного IL-6 для диагностики хронической ППИ со средней чувствительностью 97,30% (95% ДИ от 85,8% до 99,9%) и средней специфичностью 76,79% (95% ДИ от 63,6% до 87,0%). Комплексная оценка синовиального и сывороточного IL-6 приводила к повышению точности диагностики хронической ППИ на 96,77%, что было приемлемо для диагностики ППИ (Qin, 2020). Эти результаты согласуются с данными проспективногокогортного исследования других авторов, которые показали, что уровни IL-6 в сыворотке положительно коррелировали со всеми

маркерами ППИ. Определение сывороточного IL-6 улучшает диагностику ППИ, особенно в сочетании с определением количества лейкоцитов СЖ, использование этих показателей оптимально в качестве скринингового теста для исключения ППИ (Majors, 2019).

Интерлейкин 1β

В семейство интерлейкина 1 (IL-1) принято включать IL-1α, IL-1β, рецепторный антагонист IL-1 (IL-Ra). IL-1β и IL-6 продемонстрировали высокую диагностическую значимость при диагностике ППИ. IL-1β и IL-6 имели высокую чувствительность (0,90 (95% ДИ 0,74–0,98) и 0,81 (0,63–0,93), соответственно. Как показатель разрешения инфекции, IL-1β демонстрировал наиболее выраженное снижение показателя – в 12,4 раза; его уровень при эксплантации протеза составлял 232,4 (23,1–1545,7; уровень при реимплантации – 18,8 (1,2–298,9), p = 0,0001, параметры IL-6 продемонстрировали почти аналогичное снижение – в 11,2 раза; уровень его при эксплантации: 228,1 (10 158,4–182 725,0); уровень при реимплантации: 2518,2 (10,4– 41 319,3) p <0,0001. Но показатели цитокинов имели низкую отрицательную прогностическую значимость для исключения ППИ (Frangiamore, 2016).Таким образом, IL-6 и IL-1β продемонстрировали высокую чувствительность для диагностики ППИ и показали наиболее выраженную динамику показателей при ревизионном протезировании, что потенциально может быть использовано для мониторинга ответа на лечение ППИ. Однако у этих цитокинов была низкая чувствительность в отношении исключения инфекции до реимплантации.

Интерлейкин-16, интерлейкин-18

IL-18 – цитокин, который принадлежит к суперсемейству IL-1, вырабатывается макрофагами и другими клетками для индукции клеточного иммунитета после микробной инфекции. Повышенные уровни IL-18 характерны для пациентов с системной красной волчанкой с активным поражением почек (Mende, 2018).

IL-16 синтезируется несколькими клетками, включая Т-клетки, эозинофилы, дендритные клетки, фибробласты, эпителиальные клетки и нейронные клетки, и проявляет диагностическую и прогностическую ценность для пациентов с раком желудка, острым инфарктом миокарда, синдромом Сезари, и РА (Yang et al., 2017; Schernthaner et al., 2017; Richmond, et al., 2011; Murota, et al., 2016). Было обнаружено, что IL-16, IL-18 и CRELD2 являются потенциальными биомаркерами для диагностики ППИ, при этом их определение в СЖ превосходит таковые в сыворотке крови (Chen et al., 2019).

Полиморфизм генов цитокинов

В рамках генодиагностики воспалительных заболеваний значительный интерес представляет функциональный полиморфизм генов цитокинов и их рецепторов, так как именно эти медиаторы межклеточных взаимодействий вносят наибольший вклад в регуляцию иммунитета. Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации – замены единичных нуклеотидов – полиморфизм единичных нуклеотидов. Реже встречаются и другие генетические изменения, например различное число повторений одинаковых коротких участков гена – тандемные повторы частей гена, а также делеции нуклеотидов или небольших фрагментов генов. Выявляемая взаимосвязь между заболеванием и мутацией не всегда указывает на то, что тот или иной полиморфный маркер является его непосредственной причиной. Ассоциированный с болезнью генетический полиморфизм может быть обусловлен мутацией, вызывающей дерегуляцию, следовательно является достоверным диагностическим маркером. Известно, что реализация воспалительного ответа у разных индивидуумов может значительно различаться по интенсивности и продолжительности: у одних он протекает остро, агрессивно и сопровождается высокими значениями лихорадки, у других – имеет менее выраженный, затяжной характер. Очевидно, что индивидуальный ансамбль аллельных вариантов генов цитокинов может в определенной мере определять характер воспалительного ответа. В зависи-

мости от индивидуального набора высоко- или низкопродуцирующих вариантов генов цитокинов, участвующих в реализации воспаления, характер воспалительного ответа у индивидов с полярными генотипами может значительно различаться: например, определенные гены провоспалительных цитокинов являются высокопродуцирующими, а противовоспалительных цитокинов – низкопродуцирующими, составляя в конечном итоге «провоспалительный генотип» или, напротив, «противовоспалительный генотип» (Симбирцев, Громова, 2005).

Функциональные полиморфизмы, определенные в генах цитокинов IL-1, IL-6, IL-8, IL-17 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), влияют на начало, тяжесть и продолжительность воспаления, воздействуя как на базальный, так и стимулированный уровни цитокинов Роль этих полиморфизмов в дебюте и клиническом исходе различных аутоиммунных, инфекционных, воспалительных и онкологических заболеваний широко изучалась (Matos, 2011; Payão, 2012; Wu, 2010; Su, 2016; Dondeti, 2016). Полагают, что выявление функциональных полиморфизмов генов цитокинов приемлемо и для дифференциальной диагностики ППИ и асептической нестабильности.

Erdemli B., с соавт., были исследованы уровни цитокинов IL-1α, IL-1β, IL-8, IL-17, СРБ, G-CSF, TNFα в СЖ и количество IL-6, IL-17, ферритина, СРБ в сыворотке. Оказалось, что при ППИ и асептической нестабильности эндопротеза существуют различия в содержании данных цитокинов и СРБ. Наибольшей диагностической значимостью обладал при ППИ IL-6 с чувствительностью 75% и специфичностью 78.8%. Кроме того, уровни IL-17 и СРБ продемонстрировали положительную корреляцию между СЖ и сывороткой. И уровень IL-17, и СРБ в СЖ и сыворотке были значительно повышены при ППИ. Генетические полиморфизмы TNFα-238, IL6-174, G-CSF3R и IL-1 RN-VNTR чаще встречались у больных с ППИ. То есть по меньшей мере, полиморфизмы 1 G аллели гена TNF-α, 1 C аллели гена IL-6, T аллель гена G-CSF, 1/2 и 2/2 аллели гена IL-1 ассоциированы с ППИ (Erdemli et al., 2018).

Представленные выше данные современных исследований демонстрируют высокую диагностическую значимость определения локального и системного уровня многих биомаркеров при перипротезной инфекции. Основными недостатками определения сывороточных биомаркеров воспаления является их относительно низкий уровень специфичности или чувствительности, которые могут зависеть от возраста или пола пациента, и часто повышаются в связи с наличием удаленных очагов инфекции, сопутствующих воспалительных заболеваний, таких, как ревматоидный артрит. Например, в группе пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование сустава из-за воспалительных артропатий в результате РА, биомаркеры сыворотки, включая СОЭ и СРБ, оставались высокими из-за их воспалительного статуса (Hsieh et al., 2013; Chen, 2019). Кроме того, стандартные пороговые значения СОЭ, СРБ, IL-1, IL-6, прокальцитонина и других показателей воспаления могут значительно отличаться в разных клинических лабораториях, использующих различные методы и тест-системы для их определения. При этом нет единого мнения о пороговых значениях многих из данных показателей в отношении диагноза ППИ, что обусловливает необходимость их дальнейшего изучения и стандартизации полученных результатов.

Таким образом, на основании приведенных выше данных литературы, можно заключить, что для дифференциальной диагностики ППИ необходима комплексная оценка результатов клинических, рентгенологических, лабораторных и микробиологических исследований. Исследование комплекса биомаркеров – количества лейкоцитов периферической крови и синовиальной жидкости, СОЭ, СРБ, α-дефензина, лейкоцитарной эстеразы, кальпротектина синовиальной жидкости, гликопротеина CD64 нейтрофилов, пресепсина, интерлейкина 6, считающихся наиболее информативными, позволит проводить высокопроизводительный диагностический скрининг ППИ. Определение диагностической значимости других биомаркеров при ППИ требует дальнейшего углубленного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая эффективность и совершенствование хирургической техники тотального эндопротезирования при патологии суставов различного генеза – дегенеративно-дистрофических, посттравматических, дисметаболических, аутоиммунных, определяют высокую потребность в данных операциях. Увеличение числа больных с патологией тазобедренного сустава является актуальной проблемой современной медицины, которая обусловлена увеличением доли возрастного населения в популяции в настоящее время, числа больных с нарушениями углеводного и липидного обмена в большинстве экономически развитых стран мира.

Перипротезным инфекциям, которые приводят к значительным социально-экономическим затратам, увеличению нагрузки на медицинский персонал и систему здравоохранения, а также физическим, эмоционально-психологическим и материальным затратам конкретных пациентов, отводят ключевую роль в неэффективности эндопротезирования в ортопедии и травматологии.

Ключевую роль в возникновении этих инфекционных осложнений играют микроорганизмы, созревающие на поверхностях имплантата, способные формировать биопленку, на которую практически не воздействуют антибиотики и собственные протекторные иммунные механизмы пациента. Наличие чужеродного материала и способность бактерий к созданию защитной биопленки над ним отличает ППИ от других инфекций и усложняет борьбу с ней. В настоящее время механизмы, посредством которых биопленки сохраняются и уклоняются от иммуно-опосредованного клиренса у иммунокомпетентных пациентов остаются изученными недостаточно. Кроме того, неблагоприятные местные тканевые реакции клеток иммунной системы на компоненты эндопротеза в ряде случаев создают предпосылки для развития инфекционного процесса в перипротезных тканях. Нарушение количественного и качественного состава микрофлоры кишечника имеет немаловажное

значение в патогенезе инфекционных осложнений в послеоперационном периоде у пациентов не только хирургического профиля, но и при эндопротезировании суставов. Формирование устойчивости к антибиотикам сапрофитной микрофлоры желудочно-кишечного тракта вследствие неадекватной антибактериальной фармакотерапии является дополнительной причиной неэффективности эндопротезирования и ведущим фактором при развитии ППИ в присутствии эндопротеза. Расширение знаний об эволюции бактерий, о механизмах их выживания в биопленках на эндопротезах, выявление персистентных форм и приспособления для выживания при использовании больших доз антибиотиков, называемого «антибиотикотолерантностью», непременно изменит тактику хирургического лечения.

Микробиологическая диагностика инфекций, связанных с имплантатом, является сложной задачей из-за наличия в бактериальных биопленках медленно растущих резистентных к антибиотикам микроорганизмов-персистеров, предшествующего лечения антибиотиками и возможного интраоперационного заражения. Поэтому для выявления ППИ требуется комплексное использование клинических, рентгенологических, молекулярно-биологических, культуральных и биохимических методов диагностики.

Полимикробные ППИ особенно затрудняют выбор адекватной антибактериальной терапии и отрицательно влияют на исход лечения. Значимая роль мультирезистентной микрофлоры при ППИ привела к формулированию понятия о так называемой «Difficult-To-Treat» инфекции, трудной для лечения смешанной и полирезистентной инфекции, вызванной грамотрицательной микрофлорой. Данные о существовании бактерий-персистеров, вероятно, будут являться обоснованием для пересмотра показаний для применения цементных спейсеров с антибиотиками для лечения ППИ. Перипротезная инфекция грибковой этиологии также представляет собой значительную проблему, сопровождающуюся высокой долей неудовлетворительных результатов эндопротезирования из-

за сложности своевременной диагностики, обусловленной высокими требованиями к процессу культивирования, особенностей иммунологической реактивности пациентов, подверженных риску возникновения данной инфекции, стертой клинической картины, а также недостаточной эффективности медикаментозной терапии. Наконец, некорректное или несвоевременное определение показаний к хирургическому вмешательству, а также недостаточная, или чрезмерная хирургическая обработка, невозможность индивидуализировать лечение могут поставить под угрозу результаты эндопротезирования.

Поэтому продолжение исследований молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе этих сложных воспалительных процессов, несомненно, будет способствовать увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с эндопротезами. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последнее время в экспериментальных и клинических исследованиях по профилактике ППИ, сохраняется большое несоответствие между предлагаемыми и реализованными на практике профилактическими стратегиями.

Таким образом, снижение риска развития и своевременная дифференциальная диагностика ППИ после эндопротезировании крупных суставов является неотъемлемой частью процесса достижения благоприятного исхода операции, восстановления функционального дефицита конечности, улучшения качества и продолжительности жизни больных с патологией суставов. Хорошая осведомленность о возможных подводных камнях, многопрофильная командная работа хирургов-ортопедов и междисциплинарное сотрудничество специалистов различных областей медицины и материаловедения оказывает синергетический эффект на улучшение диагностики и результатов лечения ППИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батанова А.И., Павлов В.В., Кирилова И.А., Анастасиева Е.А., Батанов Д.И. Перспективы применения клеточных технологий в травматологии и ортопедии. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2020; 22(S): 132.
2. Божкова С.А, Петрова Т.М., Мирзоев Н.Э. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность ведущих возбудителей парапротезной инфекции в стационаре травматолого-ортопедического профиля. В кн: Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология: сборник научных материалов V Конгресса. СПб: 2010:49–52.
3. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П., Иванова Е.Б., Казачек Я.В., Квашнина Д.В., Ковалишена О.В., Кузьменко С.А., Павлов В.В., Пасечник И.Н., Попов Д.А., Цигельник А.М., Цой Е.Р., Шмакова М.А., Шубняков И.И., Яковлев С.В. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Нижний Новгород, 2018.
4. Венцель Р., и др. Руководство по инфекционному контролю в стационаре. Смоленск: МАКМАХ. 2003;272 с.
5. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. 2016;1:33-45. doi:10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
6. Волков В. И. Значение и механизмы транслокации кишечной микрофлоры в развитии синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса. Военная медицина. 2010;3:109-112.
7. Гайдуль К.В., Гольдина И.А., Сафронова И.В., Душкин А.В., Якимова Ю.Л., Козлов В.А. Сравнительное исследование иммуноактивных и антибактериальных свойств нативного и механиче-

ски модифицированного цефотаксима. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2009;S2 (24):202-204.

8. Гольдина И.А., Гайдуль К.В., Козлов В.А. Эндогенный ретровирус человека в патогенезе рассеянного склероза: иммуномодулирующие свойства ретровирусного пептида. Нейроиммунология. 2011;9(3-4):55-56.
9. Гольдина И.А., Митрофанов И.М., Павлов В.В., Гайдуль К.В. Механизмы активации эндогенных ретровирусов человека: суперинфекция Chlamydia trachomatis. Российский иммунологический журнал. 2013; 7(16) № 2-3:230.
10. Гольдина И.А., Павлов В.В., Гайдуль К.В. Экспрессия гена ИЛ-6 в дифференциальной диагностике парапротезных инфекционных осложнений при артропластике тазобедренного сустава. Медицинская иммунология. 2015; 17(S):330.
11. Гольдина И.А., Павлов В.В., Прохоренко В.М., Гайдуль К.В. Пролиферативная активность мононуклеарных клеток крови у больных коксартрозом, ассоциированным с персистирующей инфекцией Chlamydia trachomatis. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;8-3:486-489.
12. Гольдина И.А., Павлов В.В., Прохоренко В.М., Сафронова И.В., Гайдулъ К.В., Козлов В.А. Клинико-морфологические особенности коксартроза, ассоциированного с Chlamydia trachomatis. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007;27(2):43-46.
13. Гольник В.Н., Прохоренко В.М., Павлов В.В. Лечение ранней парапротезной инфекции при эндопротезировании тазобедренного сустава. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012;4(86): 35-38.
14. Даниляк В.В., Вергай А.А., Ключевский В.В., Молодов М.А. Среднесрочные результаты эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием asr xl (depuy) *http://travmaweb.ru/travmatologija-i-ortopedija-rossii/nomer-1-75-2015/srednesrochnye-rezultaty-jendoprotezirovanija-tazobedrennogo-sus*
15. Дремина Н.Н., Чепурных Е.Е., Фадеева Т.В., Шурыгина И.А. Бактериальная транслокация при перитоните // Современные про-

блемы науки и образования. 2018;6: URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28251 (дата обращения: 21.01.2021).

16. Ефименко М.В., Прохоренко В.М., Мамонова Е.В., Кирилова И.А., Аронов А.М., Панченко А.А., Фомичев Н.Г., Садовой М.А., Павлов В.В., Базлов В.А., Мамуладзе Т.З. Моделирование SD-имплантатов методом индивидуальной контурной пластики с оценкой плотности костной ткани по шкале Хаунсфилда. Медицинская техника. 2018;3 (309):36-39.
17. Кирилина С.И., Борин В.В., Елистратов А.А., Сирота В.С., Харитонов К.Н., Павлов В.В., Жиленко В.Ю. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентки с переломом шейки правого бедра на фоне хронического программного гемодиализа по поводу нейроэндокринного рака. Сибирский научный медицинский журнал. 2018;38(4):92-97. doi: 10.15372/SSMJ20180412.
18. Кирилина С.И., Сирота В.С., Иванова Е.Ю., Павлов В.В., Прохоренко В.М., Баитов В.С. Скрининговый метод выявления индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов кишечной недостаточности у пациентов при ортопедических операциях высокой степени риска. Сибирский научный медицинский журнал. 2015;35(3):21-24.
19. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(4): 310-315. doi: 10.36488/cmac.2019.4.310-315.
20. Козлова Ю.Н., Фоменко Н.В., Морозова В.В., Саранина И.В., Тикунов А.Ю., Ганичев Д.А., Самохин А.Г., Павлов В.В., Рожнова О.М., Бондарь И.А., Зенкова Е.В., Нимаев В.В., Климонтов В.В., Тикунова Н.В. Генетическая и биохимическая характеризация стафилококков, встречающихся в Новосибирске. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017:21(8):952-958. doi: 10.18699/VJ17.318.

21. Лыков А.П., Коненков В.И., Гайдуль К.В., Повещенко О.В., Гольдина И.А., Душкин А.В., Козлов В.А. Антимикробная активность механомодифицированных иммобилизованных на наноструктурированных частицах диоксида кремния антибиотиков. Биофармацевтический журнал. 2013;5(1):13-20.
22. MACO. 2017 год. Demographic changes (Megatrends and social security). Женева, Международная ассоциация социального обеспечения.
23. Мамедов А.А., Павлов В.В., Борков Д.Т., Голенков О.И., Шнайдер Л.С. Устройство для укорочения костей. Патент на промышленный образец RU 113391, 26.02.2019. Заявка № 2018502697 от 25.06.2018.
24. Манграм А.Д., Хоран Т.К., Пирсон М.Л., Сильвер Л.К., Джарвис В.Р. Профилактика инфекции в области хирургического вмешательства. Клин. Микробиол. и антимикробная химиотерапия. 2003;5: 74-101.
25. Морозова В.В., Козлова Ю.Н., Ганичев Д.А., Яковец Е.А., Морозов В.В., Павлов В.В., Тикунова Н.В. Применение бактериофагов в персонализованной терапии локализованных инфекций. В книге: Биотехнология – медицине будущего. Материалы всероссийской мультиконференции с международным участием. 2019;106.
26. Никитенко Н.И., Захаров В.В., Бородин А.В. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. Хирургия. 2001;2: 63–66.
27. Павлов В.В., Гольдина И.А. Chlamydia trachomatis: частота выявления и влияние на течение послеоперационного периода у больных коксартрозом. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2008;1:62-65.
28. Павлов В.В., Гольдина И.А., Прохоренко В.М., Гайдуль К.В., Козлов В.А., Фомичев Н.Г. Способ прогнозирования риска развития инфекционных осложнений. Патент на изобретение RU 2204832 C2, 20.05.2003. Заявка № 2001104752/14 от 19.02.2001. 64.
29. Павлов В.В., Кирилова И.А., Ефименко М.В., Базлов В.А., Мамуладзе Т.З. Двухэтапное реэндопротезирование тазобедренно-

го сустава при обширном дефекте костной ткани вертлужной впадины (случай из практики). Травматология и ортопедия России. 2017;23(4):125-133. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-4-125-133.

30. Павлов В.В., Петрова Н.В., Шералиев Т.У. Среднесрочные результаты двухэтапного лечения перипротезной инфекции. Травматология и ортопедия России. 2019;25(4): 109-116. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-4-109-116.
31. Павлов В.В., Петрова Н.В., Шералиев Т.У. Анализ результатов лечения перипротезной инфекции. В книге: Цивьяновские чтения. материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2019;133-136.
32. Павлов В.В., Пронских А.А., Мамуладзе Т.З., Базлов В.А., Ефименко М.В., Жиленко В.Ю., Цегельников М.М. Лечение пациента с обширным постимплантационным дефектом костей таза. Травматология и ортопедия России. 2018;24(3):125-134. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-3-125-134.
33. Павлов В.В., Прохоренко В.М. Вывихи бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава: определение пространственного взаиморасположения компонентов. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2016;3:5-10.
34. Павлов В.В., Прохоренко В.М., Турков П.С. Способ эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием корригирующей остеотомии. Патент на изобретение RU 2533971 C1, 27.11.2014. Заявка № 2013138336/14 от 19.08.2013.
35. Павлов В.В., Прохоренко В.М., Турков П.С., Кирилова И.А., Садовой М.А. Способ имплантации бедренного компонента эндопротеза при дефектах бедренной кости. Патент на изобретение RU 2562704 C1, 10.09.2015. Заявка № 2014112459/14 от 31.03.2014.
36. Павлов В.В., Садовой М.А., Прохоренко В.М. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения пациентов с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2015;:1(75):116-128. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2015-0-1-116-128.

37. Павлов В.В., Самохин А.Г., Козлова Ю.Н., Федоров Е.А., Прохоренко В.М., Кретьен С.О., Тикунова Н.В., Морозова В.В. Способ оценки эффективности фаготерапии при лечении инфекционных заболеваний. Патент на изобретение RU 2624511 C1, 04.07.2017. Заявка № 2016132090 от 03.08.2016.
38. Павлов В.В., Шералиев Т.У., Кирилина С.И., Кретьен С.О. Транслокация клостридиальной инфекции как осложнение эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде: клинический случай. Травматология и ортопедия России. 2020; 26(4):121-129. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-4-121-129.
39. Павлов В.В., Чындын О.Э.С., Голенков О.И., Гончаренко Е.Ю. Способ лечения идиопатической разгибательно-отводящей контрактуры тазобедренного сустава. Патент на изобретение RU 2712004 C1, 23.01.2020. Заявка № 2019103042 от 04.02.2019.
40. Пичхадзе И.М., Жадин А.В., Кузьменков К.А., Цискаришвили А.В., Данелия Л.М. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009;3: 45–50.
41. Пронских Е.А., Лукша Е.Б., Павлов В.В., Лукша С.В., Сирота В.С., Кирилина С.И. Первичный инфекционный эндокардит после артропластики тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде. Сибирский научный медицинский журнал. 2015;35(4):41-44.
42. Прохоренко В.М., Кузин В.Ю., Павлов В.В., Мамедов А.А., Аронов А.М. Первый опыт использования отечественного эндопротеза BICER. В сборнике: Избранные вопросы хирургии тазобедренного сустава. Санкт-Петербург, 2016;88-91.
43. Прохоренко В.М., Павлов В.В., Гольдина И.А. Способ диагностики возбудителя при имплантат-ассоциированной инфекции. Хирургия позвоночника. 2005;3:35-36.
44. Прохоренко В.М., Павлов В.В., Петрова Н.В. Инфекционные осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава. http://www.rniito.org/vreden2007/7%20dec/prohorenko.pdf

45. Рожнова О.М., Павлов В.В., Садовой М.А. Биологическая совместимость медицинских изделий на основе металлов, причины формирования патологической реактивности (обзор иностранной литературы). Бюллетень сибирской медицины. 2015;14(4):110-118.
46. Румянцев С.Н. Микробы, эволюция, иммунитет. Л., 1984;176 с.
47. Савельев В.С. Российские национальные рекомендации по классификации характера инфекции по уровням поражения (под редакцией академика РАН и РАМН Савельева В.С.). Москва: ООО «компания Боргес»; 2009;92 с.
48. Сазон-Ярошевич А.Ю. Анатомо-клиническое обоснование хирургических доступов к внутренним органам. Л: Медгиз, 1954;440 с.
49. Самохин А.Г., Козлова Ю.Н., Корнеев Д.В., Таранов О.С., Фёдоров Е.А., Павлов В.В., Морозова В.В., Сильников В.Н., Тикунова Н.В. Современные экспериментальные методы предотвращения бактериальной адгезии и нарушения внутреннего гомеостаза бактерий: обзор литературы. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;11-12:248-254.
50. Самохин А.Г., Козлова Ю.Н., Корнеев Д.В., Таранов О.С., Фёдоров Е.А., Павлов В.В., Морозова В.В., Тикунова Н.В. Экспериментальное исследование антибактериальной активности литического стафилококкового бактериофага PH20 и литического бактериофага синегнойной палочки PH57 при моделировании их импрегнации в ортопедические полимерные конструкции из полиметакрилата (костного цемента). Вестник Российской академии медицинских наук. 2018;73(1):59-68. https://doi.org/10.15690/vramn905.
51. Самохин А.Г., Козлова Ю.Н., Федоров Е.А., Павлов В.В. Перспективы развития методов предупреждения инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2017;4:62-66.
52. Симбирцев А.С., Громова А.Ю. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул воспаления. Цитокины и воспаление 2005;4 (1): 3–10.

53. Требше Р., Левашич В., Милошев И.,Ковач С. Влияет ли тип пары трения на частоту возникновения перипротезных инфекций тазобедренного сустава? CeraNews. 2014;1;12-16.
54. Тутельян А.В., Гапонов А.М., Писарев В.М., Эль-Регистан Г.И. Дормантное состояние микроорганизмов и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Тер. Архив. 2015;87(11):103–109. doi: 10.17116/terarkh20158711103-109.
55. Фадеев С.Б. Хирургическая инфекция мягких тканей второго уровня, особенности этиотропной терапии. [автореф. дисс. д.м.н.]. Оренбург: 2010.
56. Фёдоров Е.А., Самохин А.Г., Павлов В.В., Кретьен С.О., Козлова Ю.Н., Морозова В.В., Тикунова Н.В. Применение препаратов бактериофагов при лечении перипротезной инфекции. В книге: Биотехнология – медицине будущего. Материалы всероссийской мультиконференции с международным участием. 2019;107.
57. Шералиев Т.У., Павлов В.В., Кретьен С.О., Фёдоров Е.А., Кирилина С.И. Ранняя глубокая перипротезная инфекция тазобедренного сустава одонтогенной этиологии (клинический случай). Травматология и ортопедия России. 2019;25(4):141-149. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-141-149.
58. Экологическая роль микробных метаболитов / Под редакцией Звягинцева. М., 1986;240 с.
59. Abisado R.G., Benomar S., Klaus J.R., Dandekar A.A., Chandler J.R. Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions. mBio. 2018;9(3):e02331-17. doi: 10.1128/mBio.02331-17.
60. Abraham W. R. Going beyond the control of quorum-sensing to combat biofilm infections. Antibiotics 2016;5:3. doi:10.3390/antibiotics5010003.
61. Achermann Y., Eigenmann K., Ledergerber B., Derksen L., Rafeiner P., Clauss M., Nuesch R., Zellweger C., Vogt M., Zimmerli W. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. Infection. 2013;41:431–437. doi:10.1007/s15010-012-0325-7.

62. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-Dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood. 2009;113(13):2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
63. Adam S.S., Key N.S., Greenberg C.S. D-Dimer antigen: current concepts and future prospects. Blood. 2009;113(13):2878–2887. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845.
64. Ait Mokhtar M. Postero-posterolateral approach in total hip arthroplasty. Int. Orthop. 2020;44(12):2577-2585. doi: 10.1007/s00264-020-04679-7.
65. Akanda Z.Z., Taha M., Abdelbary H. Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections. J. Orthop. Res. 2018;36(4):1051-1060. doi: 10.1002/jor.23755.
66. Akyildiz I., Take G., Uygur K., Kizil Y., Aydil U. Bacterial biofilm formation in the middle-ear mucosa of chronic otitis media patients. Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.2013;65:557–561. doi: 10.1007/s12070-012-0513-x.
67. Almousa S., Greidanus N., Masri B., Duncan C., Garbuz D. The natural history of inflammatory pseudotumors in asymptomatic patients after metal-on-metal hip arthroplasty. Clin. Orthop. Relat. Res. 2013;471:3814–3821. doi: 10.1007/s11999-013-2944-4.
68. Al-Shabib N.A., Husain F.M., Ahmed F., Khan R.A., Ahmad I., Alsharaeh E., Khan M.S., Hussain A., Rehman M.T., Yusuf M., Hassan I., Khan J.M., Ashraf G.M., Alsalme A., Al-Ajmi M.F., Tarasov V.V., Aliev G. Biogenic synthesis of Zinc oxide nanostructures from Nigella sativa seed: Prospective role as food packaging material inhibiting broad-spectrum quorum sensing and biofilm. Sci. Rep. 2016;6:36761. doi: 10.1038/srep36761.
69. Alverdy J.C., Hyoju S.K., Weigerinck M., Gilbert J.A. The gut microbiome and the mechanism of surgical infection. British Journal of Surgery. John Wiley and Sons Ltd; 2017;104(2);e14–e23. doi: 10.1002/bjs.10405. PMID: 28121030.
70. Ariens R.A., de Lange M., Snieder H., Boothby M., Spector T.D., Grant P.J. Activation markers of coagulation and fibrinolysis in twins: heri-

tability of the prethrombotic state. Lancet. 2002;359(9307):667–671. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07813-3.

71. Ascione T., Pagliano P., Balato G., Mariconda M., Rotondo R., Esposito S. Oral Therapy, Microbiological Findings, and Comorbidity Influence the Outcome of Prosthetic Joint Infections Undergoing 2-Stage Exchange. J. Arthroplasty. 2017;32(7):2239-2243. doi: 10.1016/j.arth.2017.02.057.
72. Asokan G.V., Ramadhan T, Ahmed E, Sanad H. WHO Global Priority Pathogens List: A Bibliometric Analysis of Medline-PubMed for Knowledge Mobilization to Infection Prevention and Control Practices in Bahrain. Oman Medical Journal. 2019;34(3):184-193. doi: 10.5001/omj.2019.37.
73. Ata A., Lee J., Bestle S.L., Desemone J., Stain S.C. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. Arch. Surg. 2010; (145(9)): 858-864. doi: 10.1001/archsurg.2010.179.
74. Aubry-Damon H., Soussy C.J., Courvalin P. Characterization of mutations in the rpoB gene that confer rifampin resistance in Staphylococcus aureus. Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42:2590–2594.
75. Australian Orthopaedic Association, National Joint Replacement Registry, annual report 2010. AOA 2010. https://aoanjrr.dmac.adelaide.edu.au/documents/10180/42844/Annual%20Report%20 2010?version=1.1&t=1349406187793
76. Averill M. M., Barnhart S., Becker L., et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. Circulation. 2011;123(11):1216–1226. doi: 10.1161/circulationaha.110.985523.
77. Azzam K., Parvizi J., Jungkind D., Hanssen A., Fehring T., Springer B., Bozic K., Della Valle C., Pulido L., Barrack R. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: A multi-institutional experience. J. Bone Joint Surg. Am. 2009;91(6):S142–S149. doi: 10.2106/JBJS.I.00574.
78. Bäckhed F. Ley R.E. Sonnenburg J.L. Peterson D.A., Gordon J.I., Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. Science. 2005; 307:191.

79. Bala A., Penrose C.T., Seyler T.M., Randell T.R., Wellman S.S., Bolognesi M.P. Is Metal-On-Metal Total Hip Arthroplasty Associated With Neurotoxicity? J. Arthroplasty. 2016;31(9):233-236.e1. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.035.
80. Balaban N.Q., Merrin J., Chait R., Kowalik L., Leibler S. Bacterial Persistence as a Phenotypic Switch. Science. 2004;305(5690):1622–1625. doi: 10.1126/science.1099390.
81. Balato G., Franceschini V., Ascione T., Lamberti A., D'Amato M., Ensini A., Baldini A. High performance of α-defensin lateral flow assay (Synovasure) in the diagnosis of chronic knee prosthetic infections. Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. 2018;26(6):1717-1722. doi: 10.1007/s00167-017-4745-x.
82. Bareia T., Pollak S., Eldar A. Self-sensing in Bacillus subtilis quorum-sensing systems. Nat. Microbiol. 2018;3(1):83-89. doi: 10.1038/s41564-017-0044-z.
83. Bauer T.W. Dhert W.J. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty. Acta Orthop. 2010;81(6):667-73 (ISSN: 1745-3682).
84. Becker K., Both A., Weißelberg S., Heilmann C., Rohde H. Emergence of coagulase-negative staphylococci. Expert Review of Anti-Infective Therapy. Taylor and Francis Ltd; 2020;18:349–366.
85. Bejon P., Berendt A., Atkins B.L., Green N., Parry H., Masters S., McLardy-Smith P., Gundle R., Byren I. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. J. Antimicrob. Chemother. 2010;65:569–575. doi: 10.1093/jac/dkp469.
86. Benito N., Franco M., Ribera A., Soriano A., Rodriguez-Pardo D., Sorli L., et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. Clin. Microbiol. Infect. 2016;22:e731–e738. 10.1016/j.cmi.2016.05.004
87. Berbari E.F., Marculescu C., Sia I, Lahr B.D., Hanssen A.D., Steckelberg J.M., Gullerud R., Osmon D.R. Culture-negative prosthetic joint infection. Clin. Infect. Dis. 2007;45:1113–1119. doi: 10.1086/522184.

88. Berbari E.F., Osmon D.R., Carr A., Hanssen A.D., Baddour L.M., Greene D., Kupp L.I., Baughan L.W., Harmsen W.S., Mandrekar J.N., Therneau T.M., Steckelberg J.M., Virk A., Wilson W.R. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. Clin. Infect. Dis. 2010;50(1): 8-16. doi: 10.1086/648676.
89. Bereza P.L., Ekiel A., Augusciak-Duma A., Aptekorz M., Wilk I., Kusz D.J., Wojciechowski P., Martirosian G. Identification of silent prosthetic joint infection: preliminary report of a prospective controlled study. Int. Orthop. 2013;37:2037–2043. doi: 10.1007/s00264-013-1955-9.
90. Berg R. D. Bacterial translocation from the intestine. Jikken Dobutsu. 1985;34(1): 1–16.
91. Bergh C., Fenstad A.M, Furnes O., Garellick G., Havelin L.I., Overgaard S., Pedersen A.B., Mäkelä K.T., Pulkkinen P., Mohaddes M., Kärrholm J. Increased risk of revision in patients with non-traumatic femoral head necrosis. Acta Orthop. 2014;85(1): 11-17. doi: 10.3109/17453674.2013.874927.
92. Bergström B., Lidgren L., Lindberg L., Persson B.M., Sjöstrand L.O. Infektion efter totalplastik i höftleden [Infections after total hip arthroplasty]. Lakartidningen. 1973;70(48):4420-4423. Swedish.
93. Berlanga M., Guerrero R. Living together in biofilms: the microbial cell factory and its biotechnological implications. Microb. Cell Fact. 2016;15:165. doi: 10.2210/pdb4bhu/pdb.
94. Berne C., Ducret A., Hardy G. G., Brun Y. V. Adhesins involved in attachment to abiotic surfaces by gram-negative bacteria. Microbiol. Spectr. 2015;3:10.1128/microbiolsec.MB-0018-2015. doi:0.1128/microbiolspec.MB-0018-2015.
95. Bigger J. W. Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation. The Lancet.1944;244: 497–500. doi: 10.1016/S0140-6736(00)74210-3.
96. Biofilms: The Hypertextbook (2011). Available at: http://www.hypertextbookshop.com/biofilmbook/v004/r003Test/index.html (accessed

December 15, 2016). bioRxiv 2020.01.28.923136; doi: https://doi.org/10.1101/2020.01.28.923136

97. Boddapati V., Fu M.C., Mayman D.J., Su E.P., Sculco P.K., McLawhorn A.S. Revision total knee arthroplasty for periprosthetic joint infection is associated with increased postoperative morbidity and mortality relative to noninfectious revisions. J. Arthroplast. 2018;33:521–526. doi: 10.1016/j.arth.2017.09.021.
98. Bogino P. C., Oliva Mde L., Sorroche F. G., Giordano W. The role of bacterial biofilms and surface components in plant-bacterial associations. Int. J. Mol. Sci. 2013;14:15838–15859. doi: 10.3390/ijms140815838.
99. Bogut A., Niedźwiadek J., Strzelec-Nowak D., Blacha J., Mazurkiewicz T., Marczyński W., Kozioł-Montewka M. Infectious prosthetic hip joint loosening: bacterial species involved in its aetiology and their antibiotic resistance profiles against antibiotics recommended for the therapy of implant-associated infections. New Microbiol. 2014;37(2): 209-218.
100. Bourne R.B., Hunter G.A., Rorabeck C.H., Macnab J.J. A six year follow-up infected total hip arthroplasty managed by Girdlestone's arthroplasty. J. Bone Joint Surg. 1996;66-B: 340–343.
101. Bozhkova S., Suardi V., Sharma H.K., Tsuchiya H., Del Sel H., Hafez M.A., Benzakour T., Drago L., Romanò C.L. The W.A.I.O.T. Definition of Peri-Prosthetic Joint Infection: A Multi-center, Retrospective Validation Study. J. Clin. Med. 2020;9(6):1965. doi: 10.3390/jcm9061965.
102. Brandt C.M., Duffy M.C.T., Berbari E.F., Hanssen A.D., Steckelberg J.M., Osmon D.R. Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. Mayo Clin. Proc. 1999;74(6):553–8.
103. Bréchard S., Plançon S., Tschirhart E. J. New insights into the regulation of neutrophil NADPH oxidase activity in the phagosome: a focus on the role of lipid and Ca^{2+} signaling. Antioxidants & Redox Signaling. 2013;18(6):661–676. doi: 10.1089/ars.2012.4773.
104. Brown T.S., Petis S.M., Osmon D.R., Mabry T.M., Berry D.J., Hanssen A.D., Abdel M.P. Periprosthetic Joint Infection With Fungal

Pathogens. J. Arthroplasty. 2018;33(8):2605-2612. doi: 10.1016/j.arth.2018.03.003.

105. Brunette D.M. Principles of cell behavior on titanium surfaces and their applica - tion to implanted devices. In: Titanium in Medicine, Eds. Brunette D.M., Tengvall P., Textor M., Thomsen P. Springer-Verlag, 2001;486p.
106. Buechel F.F., Femino F.P., D‘Alessio J. Primary exchange revision arthroplasty for infected total knee replacement: a long-term study. Am. J. Orthop. 2004; (33): 190 [discussion 198].
107. Busch A., Jäger M., Engler H., Haversath M., Bielefeld C., Landgraeber S., Wegner A. Is Procalcitonin (PCT) a reliable biomarker for preoperative diagnosing of low grade periprosthetic joint infection? A prospective study. BMC Musculoskelet. Disord. 2020;21(1):257. doi: 10.1186/s12891-020-03266-6.
108. Cannon T.A., Partridge D.G., Boden R.A., Townsend R., Stockley I. Case report of a successfully treated gentamicin and ciprofloxacin resistant Serratia marcescens prosthetic joint infection. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2014;96:e23–5. doi: 10.1308/003588414X13946184903289.
109. Cardenas-Nylander C., Bellotti V., Astarita E., Moya Gomez E., Fernandez M.R. Innovative approach in total hip arthroplasty: supercapsular percutaneously-assisted. Hip Int. 2016;26(1):34-37. doi: 10.5301/hipint.5000409.
110. Carniello V., Peterson B. W., Van Der Mei H. C., Busscher H. J.Physico-chemistry from initial bacterial adhesion to surface-programmed biofilm growth. Adv. Colloid Interface Sci. 2018;261: 1–14. doi: 10.1016/j.cis.2018.10.005.
111. Caruso C., Rizzo C., Mangano S., Poli A., Di Donato P., Finore I., et al. Production and biotechnological potential of extracellular polymeric substances from sponge-associated Antarctic bacteria. Appl. Environ. Microbiol. 2018;84:e01624-17. doi: 10.1128/AEM.01624-17.
112. Cazanave C., Greenwood-Quaintance K.E., Hanssen A.D., Karau M.J., Schmidt S.M., Gomez Urena E.O., Mandrekar J.N., Osmon D.R., Lough L.E., Pritt B.S., Steckelberg J.M., Rapid molecular mi-

crobiologic diagnosis of prosthetic joint infection. J. Clin. Microbiol. 2013;51(7): 2280-2287. doi: 10.1128/JCM.00335-13.

113. Charette R.S. Neuwirth A.L., Nelson, C.L. Arthroprosthetic cobaltism associated with cardiomyopathy. Arthroplast. Today. 2017;3:225–228. doi: 10.1016/j.artd.2016.11.005.
114. Charnley J., Eftekhar N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. Br. J. Surg. 1969;56(9):641-649. doi: 10.1002/bjs.1800560902.
115. Charnley J. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. Clin. Orthop. Relat. Res. 1972;87:167-187. doi: 10.1097/00003086-197209000-00020.
116. Chehroudi B., Ghrebi S., Murakami H., Waterfield J.D., Owen G., Brunette D.M. Bone formation on rough, but not polished, subcutaneously implanted Ti surfaces is preceded by macrophage accumulation. J. Biomed. Mater. Res. A. doi: 2010;93:724-737.
117. Chen M.F., Chang C.H., Yang L.Y., Hsieh P.H., Shih H.N., Ueng S.W.N., Chang Y. Synovial fluid interleukin-16, interleukin-18, and CRELD2 as novel biomarkers of prosthetic joint infections. Bone Joint Res. 2019;8(4):179-188. doi: 10.1302/2046-3758.84.BJR-2018-0291.R1.
118. Chen Y., Kang X., Tao J., Zhang Y., Ying C., Lin W. Reliability of synovial fluid alpha-defensin and leukocyte esterase in diagnosing periprosthetic joint infection (PJI): a systematic review and meta-analysis. J. Orthop. Surg. Res. 2019;14(1):453. doi: 10.1186/s13018-019-1395-3.
119. Chenevier-Gobeaux C., Borderie D., Weiss N., Mallet-Coste T., Claessens Y.E. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. Clin. Chim. Acta. 2015;450:97–103.
120. heng D.Q., Li Y., Huang J.F. Molecular evolution of the primate α-/θ-defensin multigene family. PLoS One. 2014;9(5):e97425. doi: 10.1371/journal.pone.0097425.
121. Cheng P., Corzo C.A., Luetteke N., Yu B., Nagaraj S., Bui M.M., Ortiz M., Nacken W., Sorg C., Vogl T. Inhibition of dendritic cell differenti-

ation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. J. Exp. Med. 2008;205:2235–2249. doi: 10.1084/jem.20080132.

122. Cheng X., Dirmeier S.C., Haßelt S., Baur-Melnyk A., Kretzer J.P., Bader R., Utzschneider S., Paulus AC. Biological Reactions to Metal Particles and Ions in the Synovial Layer of Mice. Materials (Basel). 2020;13(5):1044. doi: 10.3390/ma13051044.
123. Choi H.R., Bedair H. Mortality following revision total knee arthroplasty: a matched cohort study of septic versus aseptic revisions. J. Arthroplasty. 2014;29:1216–1218. doi:10.1016/j.arth.2013.11.026.
124. Chung P.Y., Toh Y.S. Anti-biofilm agents: recent breakthrough against multi-drug resistant Staphylococcus aureus. Pathog. Dis. 2014;70: 231–239. doi: 10.1111/2049-632X.12141.
125. Ciofu O., Tolker-Nielsen T. Tolerance and resistance of Pseudomonas aeruginosa biofilms to antimicrobial agents-How P. aeruginosa can escape antibiotics. Front. Microbiol. 2019;10:913. doi:10.3389/fmicb.2019.00913.
126. Clementsen T., Krohn C.D., Reikeras O. Systemic and local cytokine patterns during total hip surgery. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2006;66:535-542.
127. CLSI. 2018. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 28th ed CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2018.
128. Coelho-Prabhu N., Oxentenko A.S., Osmon D.R., Baron T.H., Hanssen A.D., Wilson W.R., Steckelberg J.M., Baddour L.M., Harmsen W.S., Mandrekar J., Berbari E.F. Increased risk of prosthetic joint infection associated with esophago-gastro-duodenoscopy with biopsy. Acta Orthop. 2013;84(1): 82-86. doi: 10.3109/17453674.2013.769079.
129. Collis D.K., Steinhaus K. Total hip replacement without deep infection in a standard operating room. J. Bone Joint Surg. Am. 1976;58(4):446-50.
130. Conlon B. P., Rowe S. E., Lewis K. Persister cells in biofilm associated infections. Adv. Exp. Med. Biol. 2015;831:1–9. doi:10.1007/978-3-319-09782-4_1.

131. Contreras K., Rodriguez D., Bernal-Gutiérrez M., Villamizar J.P., Baquero-Galvis R., Arguello-Morales O., Montoya-Cárdenas C., Buitrago G. Incidence of chronic kidney disease in patients undergoing arthroplasty: A systematic review of the literature. Orthop. Rev. (Pavia). 2019;11(4):8157. doi: 10.4081/or.2019.8157.
132. Corvec S., Portillo M.E., Pasticci B.M., Borens O., Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. Int. J. Artif. Organs. 2012;35(10):923–934. doi: 10.5301/ijao.5000168.
133. Costa O. Y. A., Raaijmakers J. M., Kuramae E. E. Microbial extracellular polymeric substances: ecological function and impact on soil aggregation. Front. Microbiol. 2018;9:1636. doi:10.3389/fmicb.2018.01636.
134. Costerton J. W. The Biofilm Primer. Berlin: Springer, 2007; 200 p.
135. Costerton J.W. Overview of microbial biofilms. J. Ind. Microbiol. 1995;15(3):137–140.
136. Costerton J.W., Geesey G.G., Cheng K.J. How bacteria stick. Sci. Am. 1978;238(1):86-95. doi: 10.1038/scientificamerican0178-86.
137. Coventry M.B. Treatment of infections occurring in total hip surgery. Orthop. Clin. North. Am. 1975;6(4): 991–1003.
138. Cram P., Lu X., Kates S.L., Singh J.A., Li Y., Wolf B.R. Total knee arthroplasty volume, utilization, and outcomes among Medicare beneficiaries, 1991-2010. JAMA. 2012;308(12):1227-1236. doi: 10.1001/2012.jama.11153.
139. Crémet L., Broquet A., Brulin B., Jacqueline C., Dauvergne S., Brion R., Asehnoune K., Corvec S., Heymann D., Caroff N. Pathogenic potential of Escherichia coli clinical strains from orthopedic implant infections towards human osteoblastic cells. Pathog. Dis. 2015;73(8):ftv065. doi: 10.1093/femspd/ftv065.
140. Crockarell J.R., Hanssen A.D., Osmon D.R., Morrey B.F. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. J. Bone Joint Surg. 1998;80: 1306–1313.

141. Dang H., Lovell C. R. Microbial surface colonization and biofilm development in marine environments. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2016;80: 91–138. doi: 10.1128/MMBR.00037-15.
142. Danoff J.R., Moss G., Liabaud B., Geller J.A. Total knee arthroplasty considerations in rheumatoid arthritis. Autoimmune Dis. 2013;2013:185340. doi: 10.1155/2013/185340.
143. Darouiche R.O. Role of Staphylococcus aureus surface adhesins in orthopaedic device infections: are results model-dependent? J. Med. Microbiol. 1997;46:75-79.
144. Dastgheyb S., Parvizi J., Shapiro I.M., Hickok N.J., Otto M. Effect of biofilms on recalcitrance of staphylococcal joint infection to antibiotic treatment. J. Infect. Dis. 2015;211(4):641-650. doi: 10.1093/infdis/jiu514.
145. de Carvalho C. C. C. R. Marine biofilms: a successful microbial strategy with economic implications. Front. Mar. Sci. 2018;5:126 doi: 10.3389/fmars.2018.00126.
146. De La Torre A., De La Torre-Prados M.V. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. Clin. Chem. Lab. Med. 2016;54(1):163-8. doi: 10.1515/cclm-2015-0243.
147. De Vecchi E., George D.A., Romanò C.L., Pregliasco F.E., Mattina R., Drago L. Antibiotic sensitivities of coagulase-negative staphylococci and staphylococcus aureus in hip and knee periprosthetic joint infections: Does this differ if patients meet the international consensus meeting criteria? Infect. Drug. Resist. 2018;11:539–546. doi: 10.2147/IDR.S151271.
148. De Vecchi E., Romanò C.L., De Grandi R., Cappelletti L., Villa F., Drago L. Alpha defensin, leukocyte esterase, C-reactive protein, and leukocyte count in synovial fluid for pre-operative diagnosis of periprosthetic infection. Int. J. Immunopathol Pharmacol. 2018;32:2058738418806072. doi: 10.1177/2058738418806072.
149. Deirmengian C., Kardos K., Kilmartin P., Cameron A., Schiller K., Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α-Defensin and

C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. J. Bone Joint Surg. Am. 2014;96:1439–45. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.

150. Deirmengian C., Lonner J.H., Booth R.E., Jr The Mark Coventry Award. White blood cell gene expression: a new approach toward the study and diagnosis of infection. Clin. Orthop. Relat. Res. 2005;440:38-44.
151. Deitch E. A. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: What is important in human beings. Surgery. 2002;131:241– 244.
152. Deitch E. A. Simple intestinal obstruction causes bacterial translocation in man. Arch. Surg. 1989;124:699–701.
153. Del Pozo J. L. Biofilm-related disease. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2018;16: 51–65. doi: 10.1080/14787210.2018.1417036.
154. Delaunay C., Petit I., Learmonth I.D., Oger P., Vendittoli P.A. Metal-on-metal bearings total hip arthroplasty: the cobalt and chromium ions release concern. Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2010; 96(8):894-904.
155. Della Valle C., Parvizi J., Bauer T.W., Di Cesare P.E. Evans R.P. Segreti J., Spangehl M., Watters W.C. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2010; 18(12): 760–770.
156. Della Valle C., Parvizi J., Bauer T.W., DiCesare P.E., Evans R.P., Segreti J., Spangehl M., Watters W.C., 3rd, Keith M., Turkelson C.M., Wies J.L., Sluka P., Hitchcock K. American Academy of Orthopaedic Surgeons. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. J. Bone Joint Surg. Am. 2011;93:1355–7. doi: 10.2106/JBJS.9314EBO.
157. Deroche L., Plouzeau C., Bémer P., Tandé D., Valentin A.S., Jolivet-Gougeon A., Lemarié C., Bret L., Kempf M., Héry-Arnaud G., Corvec S., Burucoa C., Arvieux C., Bernard L. and the CRIOGO (Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) Study Group. Probabilistic chemotherapy in knee and hip replacement in-

fection: the place of linezolid. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2019;38(9):1659-1663. doi: 10.1007/s10096-019-03594-z.

158. Diaz-Salazar C., Calero P., Espinosa-Portero R., Jimenez-Fernandez A., Wirebrand L., Velasco-Dominguez M. G., et al. The stringent response promotes biofilm dispersal in Pseudomonas putida. Sci. Rep. 2017;7:18055. doi: 10.1038/s41598-017-18518-0.
159. Dibartola A.C., Swearingen M.C., Granger J.F., Stoodley P., Dusane D.H. Biofilms in orthopedic infections: a review of laboratory methods. APMIS. 2017;125(4):418-428. doi: 10.1111/apm.12671.
160. Diviney J., Jaswon M.S. Urine collection methods and dipstick testing in non-toilet-trained children. Pediatr. Nephrol. 2020. doi: 10.1007/s00467-020-04742-w.
161. Doi T., Doi T., Kawamura N., Matsui T., Komiya A., Tei Z., Niitsuma G., Kunogi J. The usefulness of neutrophil CD64 expression for diagnosing infection after orthopaedic surgery in dialysis patients. J. Orthop. Sci. 2016;21(4):546-551. doi: 10.1016/j.jos.2016.04.007.
162. Dondeti M.F., El-Maadawy E.A., Talaat R.M. Hepatitis-related hepatocellular carcinoma: Insights into cytokine gene polymorphisms. World J. Gastroenterol. 2016;22(30):6800-6816. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6800.
163. Donlan R.M. New approaches for the characterization of prosthetic joint biofilms. Clin. Orthop. Relat. Res. 2005;437:12-19.
164. Douglas A. E., Werren J. H. Holes in the hologenome: why host-microbe symbioses are not holobionts. MBio.2016; 7:e02099 doi:10.1128/mBio.02099-15.
165. Drago L., Clerici P., Morelli I., Ashok J., Benzakour T., Bozhkova S., Alizadeh C., Del Sel H., Sharma H.K., Peel T., Mattina R., Romanò C.L. The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma (WAIOT) procedures for Microbiological Sampling and Processing for Periprosthetic Joint Infections (PJIs) and other Implant-Related Infections. J. Clin. Med. 2019;8(7):933. doi: 10.3390/jcm8070933.
166. Drago L., Vassena C., Dozio E., Corsi M.M., De Vecchi E., Mattina R., Romanò C. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and

soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections.Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2011;24(2): 433-440. doi: 10.1177/039463201102400216.
167. Drancourt M., Stein A., Argenson J.N., Zannier A., Curvale G., Raoult D. Oral rifampicin plus ofloxacin for treatment of Staphylococcus – infected orthopaedic implants. Antimicrob. Agents Chemother. 1993;37: 305–313.
168. Dupuy A.M., Philippart F., Péan Y., Lasocki S., Charles P.E., Chalumeau M., Claessens Y.E., Quenot J.P., Guen C.G., Ruiz S., et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. Ann. Intensive Care. 2013;3(1):22. doi: 10.1186/2110-5820-3-22.
169. Edmiston C.E., McBain A.J., Roberts C., Leaper D. Clinical and microbiological aspects of biofilm-associated surgical site infections. Adv. Exp. Med. Biol. 2015;830:47-67. doi: 10.1007/978-3-319-11038-7_3.
170. Ekman E., Laaksonen I., Eskelinen A., Pulkkinen P., Pukkala E., Mäkelä K. Midterm risk of cancer with metal-on-metal hip replacements not increased in a Finnish population. Acta Orthop. 2018;89(5):575-579. doi: 10.1080/17453674.2018.1487202.
171. El Masri F., Kerboull L., Kerboull M., Courpied J.P., Hamadouche M. Is the so-called 'French paradox' a reality?: long-term survival and migration of the Charnley-Kerboull stem cemented line-to-line. J. Bone Joint Surg. Br. 2010; 92(3): 342–348.
172. Eltit F., Wang Q., Wang R. Mechanisms of Adverse Local Tissue Reactions to Hip Implants. Front Bioeng Biotechnol. 2019;7:176. doi: 10.3389/fbioe.2019.00176.
173. Erdemli B., Özbek E.A., Başarir K., Karahan Z.C., Öcal D., Biriken D. Proinflammatory biomarkers' level and functional genetic polymorphisms in periprosthetic joint infection. Acta Orthop. Traumatol. Turc. 2018;52(2):143-147. doi: 10.1016/j.aott.2017.11.002.
174, Erivan R., Villatte G., Eymond G., Mulliez A., Descamps S., Boisgard S. Usefulness of sonication for diagnosing infection in explanted or-

thopaedic implants. Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2018;104(4):433-438. doi: 10.1016/j.otsr.2017.11.021.

175. EUCAST. 2018. Antimicrobial susceptibility testing. Clinical breakpoints—bacteria (v 8.1). [http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/]. Accessed 27 October 2018.
176. Evangelopoulos D.S., Stathopoulos I.P., Morassi G.P., Koufos S., Albarni A., Karampinas P.K., Stylianakis A., Kohl S., Pneumaticos S., Vlamis J. Sonication: a valuable technique for diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections. ScientificWorldJournal. 2013;2013:375140. doi: 10.1155/2013/375140.
177. Evans J.T., Evans J.P., Walker R.W., Blom A.W., Whitehouse M.R., Sayers A. How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. Lancet. 2019;393(10172):647-654. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31665-9.
178. Fahs A., Quiles F., Jamal D., Humbert F., Francius G. (). In situ analysis of bacterial extracellular polymeric substances from a Pseudomonas fluorescens biofilm by combined vibrational and single molecule force spectroscopies. J. Phys. Chem. 2014;B 118:6702–6713. doi: 10.1021/jp5030872.
179. Fajardo-Cavazos P., Nicholson W.L. Cultivation of Staphylococcus epidermidis in the human spaceflight environment leads to alterations in the frequency and spectrum of spontaneous rifampicin-resistance mutations in the rpoB Gene. Front. Microbiol. 2016;7:999. doi:10.3389/fmicb.2016.00999.
180. Fantoni M., Borrè S., Rostagno R., Riccio G., Carrega G., Giovannenze F., et al. Epidemiological and clinical features of prosthetic joint infections caused by Gram-negative bacteria. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019;23(Suppl. 2):187–194. doi: 10.26355/eurrev_201904_17490.
181. Fernandez-Garcia L., Blasco L., Lopez M., Bou G., Garcia-Contreras R., Wood T., Tomas M. Toxin-antitoxin systems in clinical pathogens. Toxins (Basel) 2016;8:227. doi:10.3390/toxins8070227.

182. Ferriere F. Procalcitonin, a new marker for bacterial infections. Annales de Biologie Clinique. 2000;58(1):49–59.
183. Fevang B.T., Lie S.A., Havelin L.I., Engesaeter L.B., Furnes O. Improved results of primary total hip replacement. Acta Orthop. 2010;81(6):649–659. doi: 10.3109/17453674.2010.537807.
184. Fischbacher A., Borens O. Prosthetic-joint infections: Mortality over the last 10 years. J. Bone Jt. Infect. 2019;4:198–202. doi: 10.7150/jbji.35428.
185. Fisher R. A., Gollan B., Helaine S. Persistent bacterial infections and persister cells. Nat. Rev. Microbiol. 2017;15: 453–464. doi: 10.1038/nrmicro.2017.42.
186. Fitzgerald M.D., Robert H. Infected total hip arthroplasty: diagnosis and treatment. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 1995;3:249–262.
187. Flemming H. C. EPS-then and now. Microorganisms. 2016;4:41. do i: 10.3390/microorganisms4040041.
188. Flemming H.-C., Wuertz S. Bacteria and archaea on Earth and their abundance in biofilms. Nat. Rev. Microbiol. 2019;17(4):247–260. doi: 10.1038/s41579-019-0158-9.
189. Flick T.R., Ofa S.A., Patel A.H., Ross B.J., Sanchez F.L., Sherman W.F. Complication rates of bilateral total hip versus unilateral total hip arthroplasty are similar. J. Orthop. 2020;22:571-578. doi: 10.1016/j.jor.2020.11.010.
190. Folsom A.R., Alonso A., George K.M., Roetker N.S., Tang W., Cushman M. Prospective study of plasma D-dimer and incident venous thromboembolism: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Thromb. Res. 2015;136(4):781-785. doi: 10.1016/j.thromres.2015.08.013.
191. Fontela P.S., Lacroix J. Procalcitonin: Is This the Promised Biomarker for Critically Ill Patients? J. Pediatr. Intensive Care. 2016;5(4):162-171. doi: 10.1055/s-0036-1583279.
192. Frangiamore S.J., Gajewski N.D., Saleh A., Farias-Kovac M., Barsoum W.K., Higuera C.A. α-Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection-Best Available Test? J Arthroplasty. 2016;31(2):456-460. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.035.

193. Frangiamore S.J., Siqueira M.B., Saleh A., Daly T., Higuera C.A., Barsoum W.K. Synovial Cytokines and the MSIS Criteria Are Not Useful for Determining Infection Resolution After Periprosthetic Joint Infection Explantation. Clin Orthop Relat Res. 2016;474(7):1630-1639. doi: 10.1007/s11999-016-4710-x. Erratum in: Clin. Orthop. Relat. Res. 2016 Jul;474(7):1740-1.
194. Freiberg J.A., Le Breton Y., Harro J.M., Allison D.L., McIver K.S., Shirtliff M.E. The Arginine Deiminase Pathway Impacts Antibiotic Tolerance during Biofilm-Mediated Streptococcus pyogenes Infections. mBio. 2020;11(4):e00919-20. doi: 10.1128/mBio.00919-20.
195. Frosch M., Ahlmann M., Vogl T., Wittkowski H., Wulffraat N., Foell D., Roth J. The myeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1 beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and Rheumatism. 2009;60(3):883–891. doi: 10.1002/art.24349.
196. Frosch M., Strey A., Vogl T., Wulffraat N.M., Kuis W., Sunderkötter C., Harms E., Sorg C., Roth J. Myeloid-related proteins 8 and 14 are specifically secreted during interaction of phagocytes and activated endothelium and are useful markers for monitoring disease activity in pauciarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism. 2000;43(3):628–637. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<628:AID-ANR20>3.0.CO;2-X.
197. Fujita A., Tanishima S., Kato Y., Teshima R., Nagashima H. Utility of CD64 on Neutrophils in Orthopedic Infection. Yonago Acta Med. 2018;61(4):228-236. doi: 10.33160/yam.2018.12.006.
198. Fusini F., Aprato A., Massè A., Bistolfi A., Girardo M., Artiaco S. Candida periprosthetic infection of the hip: a systematic review of surgical treatments and clinical outcomes. Int. Orthop. 2020;44(1):15–22. doi: 10.1007/s00264-019-04369-z.
199. Galie S., Garcia-Gutierrez C., Miguelez E. M., Villar C. J., Lombo F. Biofilms in the food industry: health aspects and control methods. Front. Microbiol. 2018;9:898. doi:10.3389/fmicb.2018.00898.

200. Galliera E., Drago L., Vassena C., Romanò C., Gioia Marazzi M., Salcito L., Corsi Romanelli M.M. Toll-like receptor 2 in serum: a potential diagnostic marker of prosthetic joint infection? J. Clin. Microbiol. 2014;52(2):620-3. doi: 10.1128/JCM.02727-13.
201. Gallo J., Nieslanikova E. Prevention of Prosthetic Joint Infection: From Traditional Approaches towards Quality Improvement and Data Mining. J. Clin. Med. 2020;9(7):2190. doi: 10.3390/jcm9072190.
202. Ganz T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. Nat. Rev. Immunol. 2003,3:710–720.
203. Gao Z., Du Y., Piao S., Sun J., Li X., Zhou Y. Comparison between the Staphylococci aureus and coagulase-negative staphylococci infected total joint arthroplasty treated by two-stage revision: A retrospective study with two year minimum follow-up. J. Orthop. Sci. 2019;24(1):109–115. https://doi.org/10.1016/j.jos.2018.04.017.
204. Garellick G., Kärrholm J., Lindahl H., Malchau H., Rogmark C., Lolfson O. Reoperation. In: Garellick G., Kärrholm J., Lindahl H., Malchau H., Rogmark C., Rolson O., editors. The Swedish hip arthroplasty register, annual report. Göran Garellick; Göteborg: 2014.51–56.
205. Garnett J. A., Matthews S. Interactions in bacterial biofilm development: a structural perspective. Curr. Protein Pept. Sci. 2012;13(8):739–755. doi: 10.2174/138920312804871166.
206. Garvin K.L., Konigsberg B.S. Infection following total knee arthroplasty: prevention and management. J. Bone Joint Surg. Am. 2011;93(12):1167-1175. doi: 10.2106/00004623-201106150-00012.
207. Gehrke T., Lausmann C., Citak M., Bonanzinga T., Frommelt L., Zahar A. The Accuracy of the Alpha Defensin Lateral Flow Device for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Comparison with a Gold Standard. J. Bone Joint Surg. Am. 2018;100(1):42-48. doi: 10.2106/JBJS.16.01522.
208. Gehrke T., Parvizi J. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. J. Arthroplasty 2014;29:1-4.
209. Geng L., Xu M., Yu L., Li J., Zhou Y., Wang Y., Chen J. Risk factors and the clinical and surgical features of fungal prosthetic joint

infections: A retrospective analysis of eight cases. Exp. Ther. Med. 2016;12(2):991-999. doi: 10.3892/etm.2016.3353.

210. Giannella M., Bussini L., Pascale R., Bartoletti M., Malagrinò M., Pancaldi L., Toschi A., Ferraro G., Marconi L., Ambretti S., Lewis R., Viale P. Prognostic Utility of the New Definition of Difficult-to-Treat Resistance Among Patients With Gram-Negative Bloodstream Infections. Open Forum Infect. Dis. 2019;6(12):ofz505. doi: 10.1093/ofid/ofz505.
211. Gibon E., Goodman S. Influence of wear particles on local and systemic immune system. In: Trebše R (ed.). Infected Total Joint Arthroplasty: The Algorithmic Approach. Springer-Verlag, London 2013.
212. Glehr M., Friesenbichler J., Hofmann G., Bernhardt G.A., Zacherl M., Avian A., Windhager R., Leithner A. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. Clin. Orthop. Relat. Res. 2013; 471(8): 2621-2628. doi: 10.1007/s11999-013-2998-3.
213. Glyn-Jones S., Pandit H., Kwon Y.M., Doll H., Gill H.S., Murray D.W. Risk factors for inflammatory pseudotumour formation following hip resurfacing. J. Bone Joint Surg. 2009; 91-B: 1566-1574.
214. Goldina I.A., Pavlov V.V., Mitrofanov I.M., Gaidul K.V. Human endogenous retrovirus HERV-E Λ 4-1expression in coxae arthroplastic. European Journal of Natural History. 2014;1:10-14.
215. Gollwitzer H., Diehl P., Gerdesmeyer L., Mittelmeier W. Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee. A review of the literature and current recommendations. Orthopedics. 2006; 35(9):904, 906-8, 910-6.
216. Gómez-Gómez B., Arregui L., Serrano S., Santos A., Pérez-Corona T., Madrid Y. Unravelling mechanisms of bacterial quorum sensing disruption by metal-based nanoparticles. Sci. Total Environ. 2019;696:133869. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133869.
217. Gominet M., Compain F., Beloin C., Lebeaux D. Central venous catheters and biofilms: where do we stand in 2017? APMIS. 2017;125: 365–375. doi:10.1111/apm.12665.

218. Goodnough L.H., Bala A., Huddleston J. III, Goodman S.B., Maloney W.J., Amanatullah D.F. Metal-on-metal total hip arthroplasty is not associated with cardiac disease. Bone Joint J. 2018;100-B(1):28-32. doi: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0366.R1.
219. Greidanus N.V., Masri B.A., Garbuz D.S., Wilson S.D., McAlinden M.G., Xu M., Duncan C.P. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty: a prospective evaluation. J. Bone Joint Surg. Am. 2007;89:1409-1416.
220. Gristina A.G., Naylor P., Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. Med. Prog. Technol. 1988-1989;14(3-4):205-224.
221. Guan H., Xu C., Fu J., Ni M., Li X., Chai W., Hao L., Zhou Y., Chen J. Diagnostic criteria of periprosthetic joint infection: a prospective study protocol to validate the feasibility of the 2018 new definition for Chinese patients. BMC Musculoskelet. Disord. 2019;20(1):552. doi: 10.1186/s12891-019-2941-1.
222. Gundtoft P.H., Pedersen A.B., Varnum C., Overgaard S. Increased mortality after prosthetic joint infection in primary tha. Clin. Orthop. Relat. Res. 2017;475:2623–2631. doi: 10.1007/s11999-017-5289-6.
223. Gupta D., Kirkland T.N., Viriyakosol S. et al. CD 14 is a cell-activating receptor for bacterial peptidoglycan. J. Biol. Chem. 1996; 271: 23310–23316.
224. Gupta T.T., Gupta N.K., Pestrak M.J., Dusane D.H., Harro J.M., Horswill A.R., Stoodley P. Staphylococcus aureus Aggregates on Orthopedic Materials under Varying Levels of Shear Stress. Appl. Environ. Microbiol. 2020;86(19):e01234-20. doi: 10.1128/AEM.01234-20.
225. Gutierrez Jauregui R., Fleige H., Bubke A., Rohde M., Weiss S., Förster R. IL-1β Promotes *Staphylococcus aureus* Biofilms on Implants *in vivo*. Front Immunol. 2019;10:1082. doi: 10.3389/fimmu.2019.01082.
226. Gutowski C.J., Zmistowski B.M., Clyde C.T., Parvizi J. The economics of using prophylactic antibiotic-loaded bone cement in to-

tal knee replacement. Bone Joint J. 2014; (96-B(1)):65-69. doi: 10.1302/0301-620X.96B1.31428.

227. Guttenplan S. B., Kearns D. B. Regulation of flagellar motility during biofilm formation. FEMS Microbiol. Rev. 2013;37(6): 849–871. doi: 10.1111/1574-6976.12018.
228. Haak B.W., Prescott H.C., Wiersinga W.J. Therapeutic Potential of the Gut Microbiota in the Prevention and Treatment of Sepsis. Front Immunol. 2018;9:2042. doi: 10.3389/fimmu.2018.02042.
229. Haddad F.S., Masri B.A., Campbell D., McGraw R.W., Beuchamp C.P., Duncan C.P. The PROSTALAC functional spacer in two-stage revision for infected knee replacements. prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement. J. Bone Joint Surg. 2000; 82-B: 807–812.
230. Hailer N.P., Garellick G., Karrholm J. Uncemented and cemented primary total hip arthroplasty in the Swedish Hip Arthroplasty Register. Acta Orthop. 2010; 81(1): 34–41. doi: 10.3109/17453671003685400.
231. Halaby R., Popma C.J., Cohen A., Chi G., Zacarkim M.R., Romero G., Goldhaber S.Z., Hull R., Hernandez A., Mentz R., Harrington R., Lip G., Peacock F., Welker J., Martin-Loeches I., Daaboul Y., Korjian S., Gibson C.M. D-Dimer elevation and adverse outcomes. J. Thromb. Thrombolysis. 2015;39(1):55-9. doi: 10.1007/s11239-014-1101-6.
232. Hall-Stoodley L., Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. Cell Microbiol.2009;11(7):1034–1043.
233. Hanke M.L., Kielian T. Deciphering mechanisms of staphylococcal biofilm evasion of host immunity. Front Cell Infect Microbiol. 2012;2:62. doi: 10.3389/fcimb.2012.00062.
234. Harms A., Maisonneuve E., Gerdes K. Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure. Science. 2016;354:aaf4268. doi:10.1126/science.aaf4268.
235. Hart A.J., Sabah S.A., Bandi A.S., Maggiore P., Tarassoli P., Sampson B., Skinner A.J. Sensitivity and specificity of blood cobalt and chromium metal ions for predicting failure of metal-on-metal hip replacement. J. Bone Joint Surg. Br. 2011;93(10):1308-1313. doi: 10.1302/0301-620X.93B10.26249.

236. Hawley S., Ali M.S., Cordtz R., Dreyer L., Edwards C.J., Arden N.K., Cooper C., Judge A., Hyrich K., Prieto-Alhambra D. Impact of TNF inhibitor therapy on joint replacement rates in rheumatoid arthritis: a matched cohort analysis of BSRBR-RA UK registry data. Rheumatology (Oxford). 2019;58(7):1168-1175. doi: 10.1093/rheumatology/key424.
237. Heim C.E., Vidlak D., Odvody J., Hartman C.W., Garvin K.L., Kielian T. Human prosthetic joint infections are associated with myeloid-derived suppressor cells (MDSCs): Implications for infection persistence. J. Orthop. Res. 2018;36(6):1605-1613. doi: 10.1002/jor.23806.
238. Heim C.E., Yamada K.J., Fallet R., Odvody J., Schwarz D.M., Lyden E.R., Anderson M.J., Alter R., Vidlak D., Hartman C.W., Konigsberg B.S., Cornett C.A., Garvin K.L., Mohamed N., Anderson A.S., Kielian T. Orthopaedic Surgery Elicits a Systemic Anti-Inflammatory Signature. J. Clin. Med. 2020;9(7):2123. doi: 10.3390/jcm9072123.
239. Hellmark B., Soderquist B., Unemo M. Simultaneous species identification and detection of rifampicin resistance in staphylococci by sequencing of the rpoB gene. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2009;28:183–190. doi:10.1007/s10096-008-0604-5.
240. Hellmark B., Unemo M., Nilsdotter-Augustinsson A., Söderquist B. Antibiotic susceptibility among Staphylococcus epidermidis isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the rpoB gene. Clin. Microbiol. Infect. 2009;15:238–244. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02663.x.
241. Heo S.M., Harris I., Naylor J., Lewin A.M. Complications to 6 months following total hip or knee arthroplasty: observations from an Australian clinical outcomes registry. BMC Musculoskelet Disord. 2020;21(1):602. doi: 10.1186/s12891-020-03612-8.
242. Hernandez C.J., Yang X., Ji G., Niu Y., Sethuraman A.S., Koressel J., Shirley M., Fields M.W., Chyou S., Li T.M., Luna M., Callahan R.L., Ross F.P., Lu T.T., Brito I.L., Carli A.V., Bostrom M.P.G. Disruption of the Gut Microbiome Increases the Risk of Periprosthetic Joint

Infection in Mice. Clin. Orthop. Relat. Res. 2019; 477(11): 2588–2598. doi: 10.1097/CORR.0000000000000851.

243. Hirakawa H., Tomita H. Interference of bacterial cell-to-cell communication: a new concept of antimicrobial chemotherapy breaks antibiotic resistance. Front. Microbiol. 2013;4:114. doi: 10.3389/fmicb.2013.00114.
244. Hischebeth G.T., Randau T.M., Ploeger M.M., Friedrich M.J., Kaup E., Jacobs C., Molitor E., Hoerauf A., Gravius S., Wimmer M.D. Staphylococcus aureus versus Staphylococcus epidermidis in periprosthetic joint infection-Outcome analysis of methicillin-resistant versus methicillin-susceptible strains. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2019;93(2):125-130. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.012.
245. Hoffman M. D., Zucker L. I., Brown P. J., Kysela D. T., Brun Y. V., Jacobson S. C. Timescales and frequencies of reversible and irreversible adhesion events of single bacterial cells. Anal. Chem. 2015;87: 12032–12039. doi: 10.1021/acs.analchem.5b02087.
246. Høiby N., Ciofu O., Johansen H.K., Song Z.J., Moser C., Jensen P.Ø., Molin S., Givskov M., Tolker-Nielsen T., Bjarnsholt T. The clinical impact of bacterial biofilms. Int. J. Oral. Sci. 201;3(2):55-65. doi: 10.4248/IJOS11026.
247. Holden D.W., Errington J. Type II Toxin-Antitoxin Systems and Persister Cells. mBio. 2018;9(5):e01574-18. doi: 10.1128/mBio.01574-18.
248. Hooper G.J., Rothwell A.G., Stringer M., Frampton C. Revision following cemented and uncemented primary total hip replacement: a seven-year analysis from the New Zealand Joint Registry. J. Bone Joint Surg. Br. 2009;91(4):451–458.
249. Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J., Jarvis W.R., Emori T.G. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992; A modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infection Control Hosp. Epidemiol. 1992; 13:606-608.
250. Hsieh P.H., Huang K.C., Shih H.N. Prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: an outcome analysis compared with

controls. PLoS One. 2013; 26;8(8):e71666. doi: 10.1371/journal.pone.0071666.
251. Hu Q., Fu Y., Tang L. Serum D-dimer as a diagnostic index of PJI and retrospective analysis of etiology in patients with PJI. Clin. Chim. Acta. 2020;506:67-71. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.023.
252. Huang Z.Y., Huang Q., Wang L.Y., Lei Y.T., Xu H., Shen B., Pei F.X. Normal trajectory of Interleukin-6 and C-reactive protein in the perioperative period of total knee arthroplasty under an enhanced recovery after surgery scenario. BMC Musculoskelet Disord. 2020;21(1):264. doi: 10.1186/s12891-020-03283-5.
253. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature. 2012; 486:207–214. doi:10.1038/nature11234.
254. Hunt L.P., Ben-Shlomo Y., Clark E.M. 45-day mortality after 467,779 knee replacements for osteoarthritis from the National Joint Registry for England and Wales: an observational study. Lancet. 2014;384:1429–1436. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60540-7.
255. Hunt L.P., Blom A.W., Matharu G.S., Porter M.L., Whitehouse M.R. The risk of developing cancer following metal-on-metal hip replacement compared with non metal-on-metal hip bearings: Findings from a prospective national registry "The National Joint Registry of England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man". PLoS One. 2018;13(9):e0204356. doi: 10.1371/journal.pone.0204356.
256. Huotari K., Peltola M., Jämsen E. The incidence of late prosthetic joint infections: a registry-based study of 112,708 primary hip and knee replacements. Acta Orthop. 2015;86(3):321-5. doi: 10.3109/17453674.2015.1035173.
257. Ince A., Rupp J., Frommelt L., Katzer A., Gille J., Lohr J.F. Is "aseptic" loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens in patients with low-grade infection? Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2004;39:1599- 1603.
258. Jacovides C.L., Kreft R., Adeli B., Hozack B., Ehrlich G.D., Parvizi J. Successful identification of pathogens by polymerase chain reaction

(PCR)-based electron spray ionization time-of-flight mass spectrometry (ESI-TOF-MS) in culture-negative periprosthetic joint infection. J. Bone Joint Surg. Am. 2012;94:2247–54. doi: 10.2106/JBJS.L.00210.

259. Jacovides C.L., Parvizi J., Adeli B., Jung K.A. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. J. Arthroplasty. 2011;26(6):99–103.e1. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.025.
260. Jamal M., Ahmad W., Andleeb S., Jalil F., Imran M., Nawaz M.A., Hussain T., Ali M., Rafiq M., Kamil M.A. Bacterial biofilm and associated infections. J. Chin. Med. Assoc. 2018;81(1):7-11. doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012.
261, James G.A., Swogger E., Wolcott R., Pulcini Ed., Secor P., Sestrich J., Costerton J.W., Stewart P.S. Biofilms in chronic wounds. Wound Repair Regen. 2008;16(1):37-44. doi: 10.1111/j.1524-475X.2007.00321.x.
262. Jenul C., Horswill A.R. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. Microbiol. Spectr. 2019;7(2):10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0031-2018.
263. Jonsson E.Ö., Johannesdottir H., Robertsson O., Mogensen B. Bacterial contamination of the wound during primary total hip and knee replacement. Median 13 years of follow-up of 90 replacements. Acta Orthop. 2014; 85(2): 159-164. doi: 10.3109/17453674.2014.899848.
264. Joost U., Juganson K., Visnapuu M., Mortimer M., Kahru A., Nõmmiste E., Joost U., Kisand V., Ivask A. Photocatalytic antibacterial activity of nano-TiO2 (anatase)-based thin films: effects on Escherichia coli cells and fatty acids. J Photochem Photobiol B. 2015;142:178-85. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.12.010.
265. Jordan R.W., Smith N.A., Saithna A., Sprowson A.P., Foguet P. Sensitivities, specificities, and predictive values of microbiological culture techniques for the diagnosis of prosthetic joint infection. Biomed. Res. Int. 2014;180416. doi: 10.1155/2014/180416.
266. Judge A., Arden N.K., Kiran A. Price A., Javaid M.K., Beard D., Murray D., Field R.E. Interpretation of patient-reported outcomes for hip and knee replacement surgery: identification of thresholds associated with satisfaction with surgery. J. Bone Joint Surg. Br. 2012;94(3):412–418. doi: 10.1302/0301-620X.94B3.27425.

267. Kadri S.S., Adjemian J., Lai Y.L., Spaulding A.B., Ricotta E., Prevots D.R., Palmore T.N., Rhee C., Klompas M., Dekker J.P., Powers J.H. 3rd, Suffredini A.F., Hooper D.C., Fridkin S., Danner R.L. National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH–ARORI). Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. Clin. Infect. Dis. 2018;67(12):1803-1814. doi: 10.1093/cid/ciy378.
268. Kandala N.B., Connock M., Pulikottil-Jacob R., Sutcliffe P., Crowther M.J., Grove A., Mistry H., Clarke A. Setting benchmark revision rates for total hip replacement: analysis of registry evidence. BMJ. 2015;350:h756. doi: 10.1136/bmj.h756.
269. Kaplan J. B. Biofilm dispersal: mechanisms, clinical implications, and potential therapeutic uses. J. Dent. Res. 2010;89: 205–218. doi: 10.1177/0022034509359403.
270. Kaplan J. B. Biofilm matrix-degrading enzymes. Methods Mol. Biol. 2014;1147:203–213. doi: 10.1007/978-1-4939-0467-9_14.
271. Kapley A., Purohit H. J. Genomic tools in bioremediation. Indian J. Microbiol. 2009;49:108–113. doi: 10.1007/s12088-009-0012-2.
272. Karigar C. S., Rao S. S. Role of microbial enzymes in the bioremediation of pollutants: a review. Enzyme Res. 2011;2011:805187. doi: 10.4061/2011/805187.
273. Karimi A., Karig D., Kumar A., Ardekani A. M. Interplay of physical mechanisms and biofilm processes: review of microfluidic methods. Lab. Chip. 2015;15: 23–42. doi: 10.1039/c4lc01095g.
274. Kassinger S.J., van Hoek M.L. Biofilm architecture: An emerging synthetic biology target. Synth. Syst. Biotechnol. 2020;5(1):1-10. doi: 10.1016/j.synbio.2020.01.001.
275. Kato F., Yoshizumi S., Yamaguchi Y., Inouye M. Genome-Wide Screening for Identification of Novel Toxin-Antitoxin Systems in Staphylococcus aureus. Appl Environ Microbiol. 2019;85(20):e00915-19. doi: 10.1128/AEM.00915-19.

276. Katoh N., Nishino J., Nishimura K., Kawabata C., Hotta Y., Matsui T., Nakamura S., Matsushita T. Normal sequential changes in neutrophil CD64 expression after total joint arthroplasty. J. Orthop. Sci. 2013;18(6):949-54. doi: 10.1007/s00776-013-0451-9.
277. Kavolus J.J., Cunningham D.J., Rao S.R., Wellman S.S., Seyler T.M. Polymicrobial Infections in Hip Arthroplasty: Lower Treatment Success Rate, Increased Surgery, and Longer Hospitalization. J. Arthroplasty. 2019;34(4):710-716.e3. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.090.
278. Kawanabe K., Tanaka K., Tamura J., Shimizu M., Onishi E., Iida H., Nakamura T. Effect of alumina femoral head on clinical results in cemented total hip arthroplasty: old versus current alumina. J. Orthop. Sci. 2005;10(4):378–384. doi: 10.1007/s00776-005-0911-y.
279. Kawano T., Kijima H., Yamada S., Konishi N., Kubota H., Tazawa H., Tani T., Suzuki N., Kamo K., Okudera Y., Fujii M., Sasaki K., Iwamoto Y., Nagahata I., Miura T., Miyakoshi N., Shimada Y. A Comparison of the Incidences of Venous Thromboembolism after Total Hip Arthroplasty between the Direct Anterior Approach and the Direct Lateral Approach, Especially in the Early Period after Introduction of the Direct Anterior Approach. Adv. Orthop. 2020;2020:4649207. doi: 10.1155/2020/4649207.
280. Kaya E., Grassi L., Benedetti A., Maisetta G., Pileggi C., Di Luca M., Batoni G., Esin S. In vitro Interaction of Pseudomonas aeruginosa Biofilms With Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2020;10:187. doi: 10.3389/fcimb.2020.00187.
281. Keren I., Shah D., Spoering A., Kaldalu N., Lewis K. Specialized Persister Cells and the Mechanism of Multidrug Tolerance in Escherichia coli J. Of Bact. 2004;186(24):8172–8180. doi: 10.1128/JB.186.24.8172-8180.2004.
282. Kern P., Balzer N.B., Bender F., Frolov A., Wunderling K., Sowa J.-P., Bonaguro L., Ulas T., Thiele C., Schultze J.L., Canbay A., Bauer R, Mass E. Creld2 function during unfolded protein response is essential for liver metabolism homeostasis. bioRxiv 2020.01.28.923136; doi: 10.1101/2020.01.28.923136.

283. Khan I., Ullah N., Zha L., Bai Y., Khan A., Zhao T., Che T., Zhang C. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathogens. 2019;8(3):126. doi: 10.3390/pathogens8030126.
284. Khatoon Z., Mctiernan C. D., Suuronen E. J., Mah T. F., Alarcon E. I. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. Heliyon. 2018;4:e01067. doi:10.1016/j.heliyon.2018.e01067.
285. Kim J.K., Lee D.Y., Kang D.W., Ro D.H., Lee M.C., Han H.S. Efficacy of antifungal-impregnated cement spacer against chronic fungal periprosthetic joint infections after total knee arthroplasty. Knee. 2018;25(4):631-637. doi: 10.1016/j.knee.2018.04.004.
286. Kim Y., Park S.J., Manson S.R., Molina C.A., Kidd K., Thiessen-Philbrook H., Perry R.J., Liapis H., Kmoch S., Parikh C.R., Bleyer A.J., Chen Y.M. Elevated urinary CRELD2 is associated with endoplasmic reticulum stress-mediated kidney disease. JCI Insight. 2017;2(23):e92896. doi: 10.1172/jci.insight.92896.
287. Kleiss S., Jandl N.M., Novo de Oliveira A., Rüther W., Niemeier A. Diagnostic accuracy of alpha-defensin enzyme-linked immunosorbent assay in the clinical evaluation of painful hip and knee arthroplasty with possible prosthetic joint infection: a prospective study of 202 cases. Bone Joint J. 2019;101-B(8):970-977. doi: 10.1302/0301-620X.101B8.BJJ-2018-1390.R2.
288. Klotman M.E., Chang T.L. Defensins in innate antiviral immunity. Nat. Rev. Immunol. 2006;6:447–456.
289. Kluckova K., Kozak J., Szaboova K., Rychly B., Svajdler M., Suchankova M., Tibenska E., Filova B., Steno J., Matejcik V., Homolova M., Bucova M. TREM-1 and TREM-2 Expression on Blood Monocytes Could Help Predict Survival in High-Grade Glioma Patients. Mediators Inflamm. 2020;2020:1798147. doi: 10.1155/2020/1798147.
290. Koczan J. M., Lenneman B. R., Mcgrath M. J., Sundin G. W. (). Cell surface attachment structures contribute to biofilm forma-

tion and xylem colonization by Erwinia amylovora. Appl. Environ. Microbiol. 2011;77: 7031–7039. doi:10.1128/AEM.05138-11.

291. König L., Klopfleisch R., Kershaw O., Gruber A.D. Prevalence of biofilms on surgical suture segments in wounds of dogs, cats, and horses. Vet. Pathol. 2015;52(2):295-297. doi: 10.1177/0300985814535609.
292. Konttinen Y., Pajarinen J. Surgery: Adverse reactions to metal-on-metal implants. J. Nat. Rev. Rheumatol. 2013;9(1):5-6. doi: 10.1038/nrrheum.2012.218.
293. Korneenkov A.A., Ryazantsev S.V., Vyazemskaya E.E. Symptom dynamics assessment of the disease by methods of survival analysis. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;(20):45-51. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-20-45-51.
294. Kraay M.J., Goldberg V.M., Fitzgerald S.J., Salata M.J. Cementless two-staged total hip arthroplasty for deep periprosthetic infection. Clin. Orthop. 2005; (441): 243–249.
295. Kuang X., Chen V., Xu X. (2018). Novel approaches to the control of oral microbial biofilms. Biomed. Res. Int. 2018:6498932. doi: 10.1155/2018/6498932.
296. Kundu Z.S., Gupta V., Gogna P., Sangwan S.S. Partial-limb salvage after persistent infection in the distal femoral prosthesis: straight-plasty-a novel technique. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2014;24(3):213-215. doi: 03.2014/JCPSP.213215.
297. Kurtz S.M, Lau E., Watson H., Schmier J.K., Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. J. Arthroplasty. 2012;27(8):61–5.e61. doi: 10.1016/j.arth.2012.02.022.
298. Kurtz S.M., Lau E.C., Ong K.L., Adler E.M., Kolisek F.R., Manley M.T. Hospital, Patient, and Clinical Factors Influence 30- and 90-Day Readmission After Primary Total Hip Arthroplasty. J. Arthroplasty. 2016;31(10):2130-2138. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.041.
299. Lachiewicz P.F., Rogers G.D., Thomason H.C. Aspiration of the joint before revision total hip arthroplasty: clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. J. Bone Joint Surg. (Am). 1996;78(5): 749–754.

300. Lall A.C., Hammarstedt J.E., Gupta A.G., Laseter J.R., Mohr M.R., Perets I., Domb B.G. Effect of Cigarette Smoking on Patient-Reported Outcomes in Hip Arthroscopic Surgery: A Matched-Pair Controlled Study With a Minimum 2-Year Follow-up. Orthop. J. Sports Med. 2019;7(1):2325967118822837. doi: 10.1177/2325967118822837.
301. Landman R., Reber A.M., Sansano S. et al. Function of soluble CD 14 in serum from patients with septic shock. J. Infect. Dis. 1996; 173: 661–668.
302. Larsen L.H., Lange J., Xu Y., Schønheyder H.C. Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995. J. Med. Microbiol. 2012; 61(Pt 3):309-316. doi: 10.1099/jmm.0.035303-0.
303. Laufman H. Current status of special air-handling systems in operating rooms. Med. Instrum. 1973;7(1):7-15.
304. Leaper D., McBain A.J., Kramer A., Assadian O., Sanchez J.L., Lumio J., Kiernan M. Healthcare associated infection: novel strategies and antimicrobial implants to prevent surgical site infection. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 2010; 92(6):453-458. doi: 10.1308/003588410X12699663905276.
305. Learmonth I.D., Young C., Rorabeck C. The operation of the century: Total hip replacement. Lancet. 2007;370:1508–1519. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60457-7.
306. Lebeaux D., Ghigo J.M. Infections associées aux biofilms: quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale? [Management of biofilm-associated infections: what can we expect from recent research on biofilm lifestyles?]. Med Sci (Paris). 2012;28(8-9):727-739. French. doi: 10.1051/medsci/2012288015.
307. Lederberg J., McCray A.T. ‘Ome sweet ‘omics - a genealogical treasury of words. Scientist. 2001;15(7):8–8.
308. Lederer A.K., Pisarski P., Kousoulas L., Fichtner-Feigl S., Hess C., Huber R. Postoperative changes of the microbiome: Are surgical complications related to the gut flora? A systematic review. BMC Surg. 2017;17(1):125. doi: 10.1186/s12893-017-0325-8.

309. Lee Y.S., Koo K.H., Kim H.J., Tian S., Kim T.Y., Maltenfort M.G., Chen A.F. Synovial Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Bone. Joint. Surg. Am. 2017;99(24):2077-2084. doi: 10.2106/JBJS.17.00123.
310. Lee Y.S., Lee Y.K., Han S.B., Nam C.H., Parvizi J., Koo K.H. Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: a baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. J. Orthop. Surg. Res. 2018;13(1):36. doi: 10.1186/s13018-018-0730-4.
311. Lenguerrand E., Whitehouse M.R., Beswick A.D., Kunutsor S.K., Burston B., Porter M., Blom A.W. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2018;18(9):1004-1014. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30345-1.
312. Leukert N., Vogl T., Strupat K., Reichelt R., Sorg C., Roth J. Calcium-dependent tetramer formation of S100A8 and S100A9 is essential for biological activity. J. Mol. Biol. 2006;359:961–972. doi: 10.1016/j.jmb.2006.04.009.
313. Lewis K. Persister cells and the riddle of biofilm survival. Biochemistry. 2005;70: 267–274. doi:10.1007/s10541-005-0111-6.
314. Li C., Renz N., Trampuz A., Ojeda-Thies C. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. Int. Orthop. 2020;44(1):3-14. doi: 10.1007/s00264-019-04426-7.
315. Li C., Renz N., Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. Hip Pelvis. 2018;30(3):138-146. doi: 10.5371/hp.2018.30.3.138.
316. Li R., Shao H.Y., Hao L.B., Yu B.Z., Qu P.F., Zhou Y.X., Chen J.Y. Plasma Fibrinogen Exhibits Better Performance Than Plasma D-Dimer in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Multicenter Retrospective Study. J. Bone Joint Surg. Am. 2019;101(7):613-619. doi: 10.2106/JBJS.18.00624.
317. Li Y. H., Tian X. Quorum sensing and bacterial social interactions in biofilms. Sensors (Basel). 2012;12(3): 2519–2538. doi: 10.3390/s120302519.

318. Li Z., Hu W., Zhao Y., Ren L., Yuan X. Integrated antibacterial and antifouling surfaces via cross-linking chitosan-g-eugenol/zwitterionic copolymer on electrospun membranes. Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2018;169:151–159. doi:10.1016/j.colsurfb.2018.04.056.
319. Lima A.L.L., Oliveira P.R., Carvalho V.C., Saconi E.S., Cabrita H.B., Rodrigues M.B. Periprosthetic joint infections. Interdiscipl. Perspect. Infect. Dis. 2013;2013:7. https://doi.org/10.1155/2013/542796
320. Limoli D.H., Jones C.J., Wozniak D.J. Bacterial Extracellular Polysaccharides in Biofilm Formation and Function. Microbiol. Spectr. 2015;3(3):10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014.
321. Lindholm E., Seljeflot I., Aune E., Kirkeboen K.A. Proinflammatory cytokines and complement activation in salvaged blood from abdominal aortic aneurism surgery and total hip replacement surgery. Transfusion. 2012;52:1761-1769. https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2011.03528.x
322. Liu B., Wu Z., Zhuang Z., Liu S., Li H., Han Y. Diagnosis, preoperative evaluation, classification and total hip arthroplasty in patients with long-term unreduced hip joint dislocation, secondary osteoarthritis and pseudoarthrosis. BMC Musculoskelet. Disord. 2020;21(1):661. doi: 10.1186/s12891-020-03678-4.
323. Liu S., Gunawan C., Barraud N., Rice S. A., Harry E. J., Amal R. Understanding, monitoring, and controlling biofilm growth in drinking water distribution systems. Environ. Sci. Technol. 2016;50: 8954–8976. doi:10.1021/acs.est.6b00835.
234. Liu T., Zhou Y., Li P., Duan J. X., Liu Y. P., Sun G. Y., et al. Blocking triggering receptor expressed on myeloid cells-1 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation. Sci. Rep. 2016;6:39473. doi:10.1038/srep39473.
325. Lopez D., Vlamakis H., Kolter R. Biofilms. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2010;2:a000398. doi:10.1101/cshperspect.a000398.
326. Lories B., Roberfroid S., Dieltjens L., De Coster D., Foster K.R., Steenackers H.P. Biofilm Bacteria Use Stress Responses to Detect

and Respond to Competitors. Curr. Biol. 2020;30(7):1231-1244.e4. doi: 10.1016/j.cub.2020.01.065.

327. Lourtet-Hascoet J., Felice M.P., Bicart-See A., Bouige A., Giordano G., Bonnet E. Species and antimicrobial susceptibility testing of coagulase-negative staphylococci in periprosthetic joint infections. Epidemiol. Infect. 2018;146:1771–1776. doi: 10.1017/S0950268818001437.
328. Lowy F.D. Staphylococcus aureus infections. N. Engl. J. Med. 1998;339(8):520-532. doi: 10.1056/NEJM199808203390806.
329. Lu T. K., Collins J. J. Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007;104:11197–11202.
330. Lum Z.C., Natsuhara K.M., Shelton T.J., Giordani M., Pereira G.C., Meehan J.P. Mortality during total knee periprosthetic joint infection. J. Arthroplasty. 2018;33:3783–3788. doi:10.1016/j.arth.2018.08.021.
331. Luo Q., Xiao P., Li X., Deng Z., Qing C., Su R., Xu J., Guo Y., Huang Z., Li J. Overexpression of CD64 on $CD14^{++}CD16^{-}$ and $CD14^{++}CD16^{+}$ monocytes of rheumatoid arthritis patients correlate with disease activity. Exp. Ther. Med. 2018;16(3):2703-2711. doi: 10.3892/etm.2018.6452.
332. Ma D., Mandell J.B., Donegan N.P., Cheung A.L., Ma W., Rothenberger S., Shanks R.M.Q., Richardson A.R., Urish K.L. The Toxin-Antitoxin MazEF Drives Staphylococcus aureus Biofilm Formation, Antibiotic Tolerance, and Chronic Infection. mBio. 2019;10(6):e01658-1619. doi: 10.1128/mBio.01658-19.
333. Ma D., Shanks R.M.Q., Davis C.M. III, Craft D.W., Wood T.K., Hamlin B.R., Urish K.L. Viable bacteria persist on antibiotic spacers following two-stage revision for periprosthetic joint infection. J. Orthop. Res. 2018;36:452–458. doi:10.1002/jor.23611.
334. Magill S.S., O'Leary E., Janelle S.J., Thompson D.L., Dumyati G., Nadle J., Wilson L.E., Kainer M.A., Lynfield R., Greissman S., Ray S.M., Beldavs Z., Gross C., Bamberg W., Sievers M., Concannon C., Buhr N., Warnke L., Maloney M., Ocampo V., Brooks J., Oyewumi T., Sharmin S., Richards K., Rainbow J., Samper M., Hancock

E.B., Leaptrot D., Scalise E., Badrun F., Phelps R., Edwards J.R. Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. N. Engl. J. Med. 2018;379(18):1732-1744. doi: 10.1056/NEJMoa1801550.

335. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin. Microbiol. Infect. 2012;18(3):268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
336. Maire T., Allertz T., Betjes M.A., Youk H. Dormancy-to-death transition in yeast spores occurs due to gradual loss of gene-expressing ability. Mol. Syst. Biol. 2020;16(11):e9245. doi: 10.15252/msb.20199245.
337. Majors I., Jagadale V.S. Serum interleukin 6 could be a valuable initial diagnostic tool in prosthetic knee joint infections. Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. 2019;29(8):1781-1788. doi: 10.1007/s00590-019-02519-y.
338. Mäkelä K.T., Matilainen M., Pulkkinen P.,Fenstad A.M., Havelin L.I., Engesaeter L., Furnes O., Overgaard S., Pedersen A.B., Kärrholm J.,Malchau H., Garellick G.,Ranstam J., Eskelinen A. Countrywise results of total hip replacement. An analysis of 438,733 hips based on the Nordic Arthroplasty Register Association database. Acta Orthop. 2014;85(2): 107–116. doi: 10.3109/17453674.2014.893498.
339. Mandell G.L., Vest T.K. Killing of intraleukocytic Staphylococcus aureus by rifampin: in-vitro and in-vivo studies. J. Infect. Dis. 1972;125:486–490.
340. Manger I.D., Relman D.A. How the host ‘sees’ pathogens: global gene expression responses to infection. Curr. Opin. Immunol. 2000;12:215-218.

341. Mangwani N., Kumari S., Das S. Bacterial biofilms and quorum sensing: fidelity in bioremediation technology. Biotechnol. Genet. Eng. Rev. 2016;32: 43–73. doi:10.1080/02648725.2016.1196554.
342. Manning L., Metcalf S., Clark B., Robinson J.O., Huggan P., Luey C., McBride S., Aboltins C., Nelson R., Campbell D., Solomon L.B., Schneider K., Loewenthal M., Yates P., Athan E., Cooper D., Rad B., Allworth T., Reid A., Read K., Leung P., Sud A., Nagendra V., Chean R., Lemoh C., Mutalima N., Grimwade K., Sehu M., Torda A., Aung T., Graves S., Paterson D., Davis J. Clinical Characteristics, Etiology, and Initial Management Strategy of Newly Diagnosed Periprosthetic Joint Infection: A Multicenter, Prospective Observational Cohort Study of 783 Patients. Open Forum Infect. Dis. 2020;7(5):ofaa068. doi: 10.1093/ofid/ofaa068.
343. Marazzi M.G., Randelli F., Brioschi M., Drago L., Romanò C.L., Banfi G., Massaccesi L., Crapanzano C., Morelli F., Corsi Romanelli M.M., Galliera E. Presepsin: A potential biomarker of PJI? A comparative analysis with known and new infection biomarkers. Int J. Immunopathol. Pharmacol. 2018;31:394632017749356. doi: 10.1177/0394632017749356.
344. Marchesi, J.R., Ravel, J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. Microbiome. 2015;3:31. https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5.
345. Marculescu C.E., Mabry T., Berbari E.F. Prevention of surgical site infections in joint replacement surgery. Surg. Infect. 2016;17:152–157. doi: 10.1089/sur.2015.258.
346. Marson B.A., Deshmukh S.R., Grindlay D.J.C., Scammell B.E. Alpha-defensin and the Synovasure lateral flow device for the diagnosis of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. Bone Joint J. 2018;100-B(6):703-711. doi: 10.1302/0301-620X.100B6.BJJ-2017-1563.R1.
347. Masters E. A., Trombetta R. P., De Mesy Bentley K. L., Boyce B. F., Gill A. L., Gill S. R., et al. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune

proteome" and "local antibiotic therapy". Bone Res. 2019;7:20. doi:10.1038/s41413-019-0061-z

348. Matharu G. S., Pandit H. G., Murray D. W., Judge A. Adverse reactions to metal debris occur with all types of hip replacement not just metal-on-metal hips: a retrospective observational study of 3340 revisions for adverse reactions to metal debris from the National Joint Registry. BMC Musculoskelet. Disord. 2016. 17:495 doi:10.1186/s12891-016-1329-8.
349. Matharu G.S., Mouchti S., Twigg S., Delmestri A., Murray D.W., Judge A., Pandit H.G. The effect of smoking on outcomes following primary total hip and knee arthroplasty: a population-based cohort study of 117,024 patients. Acta Orthop. 2019;90(6):559-567. doi: 10.1080/17453674.2019.1649510.
350. Matos M.F., Lourenço D.M., Orikaza C.M., Bajerl J.A., Noguti M.A., Morelli V.M. The role of IL-6, IL-8 and MCP-1 and their promoter polymorphisms IL-6-174GC, IL-8-251AT and MCP-1-2518AG in the risk of venous thromboembolism: a case-control study. Thromb. Res. 2011;128(3):216–220.
351. Matos M.F., Lourenço D.M., Orikaza C.M., Bajerl J.A., Noguti M.A., Morelli V.M. The role of IL-6, IL-8 and MCP-1 and their promoter polymorphisms IL-6-174GC, IL-8-251AT and MCP-1-2518AG in the risk of venous thromboembolism: a case-control study. Thromb. Res. 2011;128(3):216–220.
352. Matsen F.A. 3rd, Whitson A., Hsu J.E. Preoperative Skin Cultures Predict Periprosthetic Infections in Revised Shoulder Arthroplasties: A Preliminary Report. JB JS Open Access. 2020;5(4):e20.00095. doi: 10.2106/JBJS.OA.20.00095.
353. Matthews J., Bamal R., McLean A., Bindra R. Bacteriological profile of community-acquired musculoskeletal infections: A study from queensland. ANZ J. Surg. 2018;88:1061–1065. doi: 10.1111/ans.14825.
354. McConoughey S.J., Howlin R., Granger J.F., Manring M.M., Calhoun J.H., Shirtliff M., Kathju S., Stoodley P. Biofilms in periprosthetic

orthopedic infections. Future Microbiol. 2014;9(8):987-1007. doi: 10.2217/fmb.14.64. Erratum in: Future Microbiol. 2014;9(10):1234.

355. McDougald D., Rice S. A., Barraud N., Steinberg P. D., Kjelleberg S. Should we stay or should we go: mechanisms and ecological consequences for biofilm dispersal. Nat. Rev. Microbiol. 2011.10; 39–50. doi:10.1038/nrmicro2695.
356. Meani E., Romano C., Crosby L., Hofmann G., Calonego G. Infection and local treatment in orthopedic surgery. Springer; 2007;114 p.
357. Melendez D.P., Uhl J.R., Greenwood-Quaintance K.E., Hanssen A.D., Sampath R., Patel R. Detection of prosthetic joint infection by use of PCR-electrospray ionization mass spectrometry applied to synovial fluid. J. Clin. Microbiol. 2014;52:2202–5. doi: 10.1128/JCM.00570-14.
358. Mende R., Vincent F.B., Kandane-Rathnayake R., Koelmeyer R., Lin E., Chang J., Hoi A.Y., Morand E.F., Harris J., Lang T. Analysis of Serum Interleukin (IL)-1β and IL-18 in Systemic Lupus Erythematosus. Front. Immunol. 2018;9:1250. doi: 10.3389/fimmu.2018.01250.
359. Mikuła T., Sapuła M., Jabłońska J., Kozłowska .J, Stańczak W., Krankowska D., Wiercińska-Drapało A. Significance of Heparin-Binding Protein and D-dimers in the Early Diagnosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis. Mediators Inflamm. 2018;2018:1969108. doi: 10.1155/2018/1969108.
360. Mittal G., Kulshrestha V., Kumar S., Datta B. Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty: An Indian Experience. Indian J. Orthop. 2020;54(5):608-615. doi: 10.1007/s43465-020-00086-7.
361. Miyamae Y., Inaba Y., Kobayashi N., Choe H. Yukizawa Y. Ike H., Saito T. Different diagnostic properties of C-reactive protein, real-time PCR, and histopathology of frozen and permanent sections in diagnosis of periprosthetic joint infection. Acta Orthop. 2013;84(6): 524-529. doi: 10.3109/17453674.2013.862460.
362. Moley J.P., McGrath M.S., Granger J.F., Sullivan A.C., Stoodley P., Dusane D.H. Mapping bacterial biofilms on recovered orthopaedic implants by a novel agar candle dip method. APMIS. 2019;127(3):123-130. doi: 10.1111/apm.12923.

363. Moojen D.J., van Hellemondt G., Vogely H.C., Burger B.J., Walenkamp G.H., Tulp N.J., Schreurs B.W., de Meulemeester F.R., Schot C.S., van de Pol I., Fujishiro T., Schouls L.M., Bauer T.W., Dhert W.J.A. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty. Acta Orthop. 2010; 81(6): 667–673.
364. Moons P. Bacterial interactions in biofilms.Crit. Rev. Microbiol. 2009;35(3): 157–168.
365. Moore A.J., Blom A.W., Whitehouse M.R., Gooberman-Hill R. Deep prosthetic joint infection: a qualitative study of the impact on patients and their experiences of revision surgery. BMJ Open. 2015;5(12):e009495. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009495.
366. Moormeier D. E., Bayles K. W. *Staphylococcus aureus* biofilm: a complex developmental organism. Mol. Microbiol. 2017;104: 365–376. doi: 10.1111/mmi.13634.
367. Morgenthaler N. G., Struck J., Fischer-Schulz C., Seidel-Mueller E., Beier W., Bergmann A. Detection of procalcitonin (PCT) in healthy controls and patients with local infection by a sensitive ILMA. Clinical Laboratory. 2002;48(5-6):263–270.
368. Morris J., Kelly N., Elliott L., Grant A., Wilkinson M., Hazratwala K., McEwen P. Evaluation of Bacteriophage Anti-Biofilm Activity for Potential Control of Orthopedic Implant-Related Infections Caused by Staphylococcus aureus. Surg. Infect. (Larchmt). 2019;20(1):16-24. doi: 10.1089/sur.2018.135.
369. Muhammad M.H., Idris A.L., Fan X., Guo Y., Yu Y., Jin X., Qiu J., Guan X., Huang T. Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches. Front Microbiol. 2020;11:928. doi: 10.3389/fmicb.2020.00928.
370. Mühlhofer H.M.L., Deiss L., Mayer-Kuckuk P., Pohlig F., Harrasser N., Lenze U., et al. Increased resistance of skin flora to antimicrobial prophylaxis in patients undergoing hip revision arthroplasty. In Vivo (Brooklyn). 2017;31(4):673–676. doi: 10.21873/invivo.11111.
371. Murgier J., Laffosse J.M., Cailliez J., Cavaignac E., Murgier P., Bayle-Iniguez X., et al. Is the prognosis the same for periprosthetic joint

infections due to Staphylococcus aureus versus coagulase-negative staphylococci? A retrospective study of 101 patients with 2-year minimum follow-up. Arch. Orthop. Trauma Surg. 2016;136(10):1357–1361. doi: 10.1007/s00402-016-2533-6.

372. Murota A., Suzuki K., Kassai Y., Miyazaki T., Morita R., Kondo Y., Takeshita M., Niki Y., Yoshimura A., Takeuchi T. Serum proteomic analysis identifies interleukin 16 as a biomarker for clinical response during early treatment of rheumatoid arthritis. Cytokine 2016;78:87-93. doi: 10.1016/j.cyto.2015.12.002.
373. Musil D., Snorek M., Gallo J., Jahoda D., Stehlik J. 1. část: totální náhrada kolenního kloubu - 1. část: totální náhrada kolenního kloubu [Economic analysis of the costs of hospital stay of patients with infection as a complication of total replacements-part 2: Total hip arthroplasty]. Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cechoslov. 2019;86(3):241–248. (In Czech)
374. Mutschler H., Gebhardt M., Shoeman R.L., Meinhart A. A novel mechanism of programmed cell death in bacteria by toxin-antitoxin systems corrupts peptidoglycan synthesis. PLoS Biol. 2011;9: doi: 10.1371/journal.pbio.1001033.
375. Nace J., Siddiqi A., Talmo C.T., Chen A.F. Diagnosis and management of fungal periprosthetic joint infections. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2019;27(18):e804. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00331.
376. National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland. 12th Annual Report. 2015;2015:41. http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/Portals/0/Documents/England/Reports/12th%20annual%20report/NJR%20Online%20Annual%20Report%202015.pdf (accessed Nov 11, 2015).
377. Natsuhara K.M., Shelton T.J., Meehan J.P., Lum Z.C. Mortality during total hip periprosthetic joint infection. J. Arthroplast. 2019;34:S337–S342. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.024.
378. Nemes S., Gordon M., Rogmark C., Rolfson O. Projections of total hip replacement in Sweden from 2013 to 2030. Acta Orthop. 2014;85:238–243. doi: 10.3109/17453674.2014.913224.

379. Nicolli A., Trevisan A., Bortoletti I., Pozzuoli A., Ruggieri P., Martinelli A., Gambalunga A., Carrier M. Biological Monitoring of Metal Ions Released from Hip Prostheses Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020;17:3223; doi:10.3390/ijerph17093223.
380. NIH. Research on microbial biofilms: PA Number: PA-03-047 (National Institute of Health, 2002). https://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PA-03-047.html.
380. O'Connell D.P., Nanavaty T., McDevitt D., Gurusiddappa S., Höök M., Foster T.J. The fibrinogen-binding MSCRAMM (clumping factor) of staphylococcus aureus Has a Ca2+-dependent inhibitory site. J. Biol. Chem. [Internet]. 1998;273(12):6821–6829. Available from: http://www.jbc.org/
381. Ochsner P.E., Borens O., Bodler P.M. Infections of the musculoskeletal system: basic principles, prevention, diagnosis and treatment. Grandvaux: Swiss orthopaedics in-house-publisher; 2014.
382. Oenning S., Moellenbeck B., Gosheger G., Schmidt-Bräkling T., Schwarze J., Ackmann T., Schneider K.N., Theil C. Fungal Periprosthetic Knee Joint Infection in a Patient with Metamizole-Induced Agranulocytosis. Arthroplast. Today. 2020;6(4):726-730. doi: 10.1016/j.artd.2020.07.040.
383. Oglesby L. L., Jain S., Ohman D.E. Membrane topology and roles of Pseudomonas aeruginosa Alg8 and Alg44 in alginate polymerization. Microbiology. 2008;154(6):1605–1615. doi: 10.1099/mic.0.2007/015305-0.
384. Okutani Y., Goto K., Kawata T., Okuzu Y., So K., Kuroda Y., Matsuda S. A long-term comparative study between two different designs of cemented stems: Distal-cylindrical versus distal-taper. J. Orthop. 2018;15(1):190-195. doi: 10.1016/j.jor.2018.01.019.
385. Olivares E., Badel-Berchoux S., Provot C., Prévost G., Bernardi T., Jehl F. Clinical Impact of Antibiotics for the Treatment of Pseudomonas aeruginosa Biofilm Infections. Front Microbiol. 2020;10:2894. doi: 10.3389/fmicb.2019.02894.
386. Onuoha K.O., Solow M., Newman J.M., Sodhi N., Pivec R., Khlopas A., Sultan A.A., Chughtai M., Shah N.V., George J., Mont M.A.

Have the annual trends of total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis patients decreased? Ann. Transl. Med. 2017;5(Suppl 3):S35. doi: 10.21037/atm.2017.11.15.

387. Ort M.J., Geissler S., Rakow A., Schoon J. The Allergic Bone Marrow? The Immuno-Capacity of the Human Bone Marrow in Context of Metal-Associated Hypersensitivity Reactions. Front. Immunol. 2019;10:2232. doi: 10.3389/fimmu.2019.02232.
388. Osmon D.R., Berbari E.F., Berendt A.R., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg J.M., Rao N., Hanssen A., Wilson W.R., Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2013;56:e1–e25. doi:10.1093/cid/cis803.
389. Osmon D.R., Berbari E.F., Berendt A.R., Lew D., Zimmerli W., Steckelberg J.M., Rao N., Hanssen A., Wilson W.R. Infectious Diseases Society of America. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis. 2013;56(1):1-10. doi: 10.1093/cid/cis966.
390. Otsuka K., Terasaki F., Ikemoto M., Fujita S., Tsukada B., Katashima T., Kanzaki Y., Sohmiya K., Kono T., Toko H., Fujita M., Kitaura Y. Suppression of inflammation in rat autoimmune myocarditis by S100A8/A9 through modulation of the proinflammatory cytokine network. Eur. J. Heart. Fail. 2009;11(3):229-37. doi: 10.1093/eurjhf/hfn049.
391. Padegimas E.M., Maltenfort M., Ramsey M.L., Williams G.R., Parvizi J., Namdari S. Periprosthetic shoulder infection in the United States: incidence and economic burden. J. Shoulder. Elbow. Surg. 2015;24(5):741-6. doi: 10.1016/j.jse.2014.11.044.
392. Page R., Peti W. Toxin-antitoxin systems in bacterial growth arrest and persistence. Nat. Chem. Biol. 2016;12:208–214. doi: 10.1038/nchembio.2044.
393. Paish H.L., Kalson N.S., Smith G.R., Del Carpio Pons A., Baldock T.E., Smith N., Swist-Szulik K., Weir D.J., Bardgett M., Deehan

D.J., Mann D.A., Borthwick L.A. Fibroblasts Promote Inflammation and Pain via IL-1α Induction of the Monocyte Chemoattractant Chemokine (C-C Motif) Ligand 2. Am. J. Pathol. 2018;188(3):696-714. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.11.007.

394. Pajarinen J., Cenni E., Savarino L., Gomez-Barrena E., Tamaki Y., Takagi M., Salo J., Konttinen Y.T. Profile of toll-like receptor-positive cells in septic and aseptic loosening of total hip arthroplasty implants. J. Biom. Mat. Res. A. 2010;94 A:84-92
395. Pajarinen J., Jamsen E., Konttinen Y.T., Goodman S.B. Innate immune reactions in septic and aseptic osteolysis around hip implants. J. Long Term Eff. Med. Implants. 2014;24(4):283-96. doi: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.2014010564.
396. Palmer C.K., Gooberman-Hill R., Blom A.W., Whitehouse M.R., Moore A.J. Post-surgery and recovery experiences following one- and two-stage revision for prosthetic joint infection-A qualitative study of patients' experiences. PLoS One. 2020;15(8):e0237047. doi: 10.1371/journal.pone.0237047.
397. Pangaud C., Ollivier M., Argenson J.N. Outcome of single-stage versus two-stage exchange for revision knee arthroplasty for chronic periprosthetic infection. EFORT Open Rev. 2019;4(8):495–502. doi: 10.1302/2058-5241.4.190003.
398. Pansu N., Hamoui M., Manna F., Makinson A., Dufour S., Morquin D., et al. Implant retention and high rate of treatment failure in hematogenous acute knee and hip prosthetic joint infections. Med. Mal. Infect. 2020; 10:58:46 doi: 10.1016/j.medmal.2019.11.005.
399. Paraje M. G. "Antimicrobial resistance in biofilms," in Science Against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances, ed. Méndez-Vilas A., (Badajoz: Formatex Research Center;).2011; 736–744.
400. Parrino B., Schillaci D., Carnevale I., Giovannetti E., Diana P., Cirrincione G., et al. Synthetic small molecules as anti-biofilm agents in the struggle against antibiotic resistance. Eur. J. Med. Chem. 2019;161: 154–178. doi:10.1016/j.ejmech.2018.10.036.

401. Parvizi J., Azzam K., Ghanem E., Austin M.S., Rothman R.H. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. Clin Orthop Relat R. 2009;467(7):1732–1739. doi: 10.1007/s11999-009-0857-z.
402. Parvizi J., Gehrke T., Chen A.F. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. Bone Joint J. 2013;95-B:1450–1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
403. Parvizi J., Walinchus L., Adeli B. Molecular diagnostics in periprosthetic joint infection. Int. J. Artif. Organs. 2011;34:847–55. doi: 10.5301/ijao.5000054.
404. Parvizi J., Adeli B., Zmistowski B., Restrepo C., Greenwald A.S. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. J. Bone Joint Surg. Am. 2012;94(14):e104. doi: 10.2106/JBJS.K.01417.
405. Parvizi J., Jacovides C., Antoci V., Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. J. Bone Joint Surg. Am. 2011; (93(24)): 2242-2248. doi: 10.2106/JBJS.J.01413.
406. Parvizi J., Jacovides C., Zmistowski B., Jung K.A. Definition of periprosthetic joint infection: Is there a consensus? Clin. Orthop. Relat. Res. 2011; 469(11): 3022-3030.
407. Parvizi J., Tan T.L., Goswami K., Higuera C., Della Valle C., Chen A.F., Shohat N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J. Arthroplasty. 2018;33(5):1309-1314.e2. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078.
408. Parvizi J., Zmistowski B., Berbari E.F., Bauer T.W., Springer B.D., Della Valle C.J., et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin. Orthop. Relat. Res. 2011;469(11):2992–2994.
409. Paterson J.M., Williams J.I., Kreder H.J., Mahomed N.N., Gunraj N., Wang X., Laupacis A. Provider volumes and early outcomes of primary total joint replacement in Ontario. Can. J. Surg. 2010;53(3):175–183.

410. Payão S.L., Gonçalves G.M., de Labio R.W. Horiguchi L., Mizumoto I., Rasmussen L.T., de Souza Pinhel M.A., Silva Souza D.R., Bechara M.D., Chen E., Mazzotti D.R., Ferreira Bertolucci P.H., Cardoso Smith Mde A. Association of interleukin 1β polymorphisms and haplotypes with Alzheimer's disease. J. Neuroimmunol. 2012;247(1–2):59–62. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.03.012.
411. Pearson O.M., Lieberman D.E. The aging of Wolff's "law" ontogeny and responses to mechanical loading in cortical bone. Yearbook of physical anthropology. 2004;47:63-99.
412. Pedersen A.B., Svendsson J.E., Johnsen S.P., Riis A., Overgaard S. Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry. Acta Orthop. 2010;81(5):542–547.
413. Peel T.N., Dowsey M.M., Daffy J.R., Stanley P.A., Choong P.F., Buising K.L. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. J. Hosp. Infect. 2011;79(2): 129-133. doi: 10.1016/j.jhin.2011.06.001.
414. Peel T.N, Cheng A.C., Buising K.L., Choong P.F.M. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: Are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? Antimicrob. Agents Chemother. 2012;56(5):2386–2391. doi:10.1128/AAC.06246-11.
415. Pelham C.J., Agrawal D.K. Emerging roles for triggering receptor expressed on myeloid cells receptor family signaling in inflammatory diseases. Expert Rev. Clin. Immunol. 2014;10(2):243-56. doi: 10.1586/1744666X.2014.866519.
416. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2013;11:297–308. doi: 10.1586/eri.13.12.
417. Pestrak M.J., Gupta T.T., Dusane D.H., Guzior D.V., Staats A., Harro J., Horswill A.R., Stoodley P. Investigation of synovial fluid induced Staphylococcus aureus aggregate development and its

impact on surface attachment and biofilm formation. PLoS One. 2020;15(4):e0231791. doi: 10.1371/journal.pone.0231791.

418. Petersen C.M. Alpha 2-macroglobulin and pregnancy zone protein. Serum levels, alpha 2-macroglobulin receptors, cellular synthesis and aspects of function in relation to immunology. Dan. Med. Bull. 1993;40:409–446.
419. Petrova O. E., Schurr J. R., Schurr M. J., Sauer K. Microcolony formation by the opportunistic pathogen Pseudomonas aeruginosa requires pyruvate and pyruvate fermentation. Mol. Microbiol. 2012;86(4): 819–835. doi: 10.1111/mmi.12018.
420. Petrova N.V.. Evidence-Based Diagnosis of Implant-Associated Infection in Orthopedic Surgery N.V. Hir. Pozvonoc. 2012;1:74–83.
421. Phillips C.B. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. J. Bone Joint Surg. 2003;85-A (1): 20–26.
422. Phillips J.E., Crane T.P., Noy M., Elliott T.S., Grimer R.J. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. J Bone Joint Surg. Br. 2006;88:943–948. doi: 10.1302/0301-620X.88B7.17150.
423. Poss R., Ewald F.C., Thomas W.H., Sledge C.B. Complications of total hip-replacement arthorplasty in patients with rheumatoid arthritis. J. Bone Joint Surg. Am. 1976;58(8):1130-1133.
424. Prest E. I., Hammes F., Van Loosdrecht M. C., Vrouwenvelder J. S. Biological stability of drinking water: controlling factors, methods, and challenges. Front. Microbiol. 2016;7:45 doi:10.3389/fmicb.2016.00045.
425. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. Foreword. J. Orthop. Res. 2014;32:S2–3. doi: 10.1002/jor.22543.
426. Prokopetz J.Z., Losina E., Bliss R.L., Wright J., Baron J.A., Katz J.N. Risk factors for revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review BMC Musculoskelet. Disord. 2012;13:251. doi: 10.1186/1471-2474-13-251.

427. Puhto T., Puhto A.P., Vielma M., Syrjala H. Infection triples the cost of a primary joint arthroplasty. Infect. Dis. 2019;51:348–355. doi: 10.1080/23744235.2019.1572219.
428. Purudappa P.P., Sharma O.P., Priyavadana S., Sambandam S., Villafuerte J.A. Unexpected positive intraoperative cultures (UPIC) in revision Hip and knee arthroplasty- A review of the literature. J. Orthop. 2019;17:1-6. doi: 10.1016/j.jor.2019.06.028.
429. Qin L., Hu N., Li X., Chen Y., Wang J., Huang W. Evaluation of synovial fluid neutrophil CD64 index as a screening biomarker of prosthetic joint infection. Bone Joint J. 2020;102-B(4):463-469. doi: 10.1302/0301-620X.102B4.BJJ-2019-1271.R1. Erratum in: Bone Joint J. 2020 Jun;102-B(6):804.
430. Qin L., Li X., Wang J., Gong X., Hu N., Huang W. Improved diagnosis of chronic hip and knee prosthetic joint infection using combined serum and synovial IL-6 tests. Bone Joint Res. 2020;9(9):587-592. doi: 10.1302/2046-3758.99.BJR-2020-0095.R1.
431. Raad I., Hanna H., Jiang Y., Dvorak T., Reitzel R., Chaiban G., Sherertz R., Hachem R. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant Staphylococcus bacteremic isolates embedded in biofilm. Antimicrob. Agents Chemother. 2007;51:1656–1660. doi:10.1128/AAC.00350-06.
432. Raby A.C., Holst B., Le Bouder E., Diaz C., Ferran E., Conraux L., Guillemot J.C., Coles B., Kift-Morgan A., Colmont C.S., Szakmany T., Ferrara P., Hall J.E., Topley N., Labéta M.O. Targeting the TLR co-receptor CD14 with TLR2-derived peptides modulates immune responses to pathogens. Sci. Transl. Med. 2013;5(185):185ra64. doi: 10.1126/scitranslmed.3005544.
433. Raby A.C., Labéta M.O. Therapeutic Boosting of the Immune Response: Turning to CD14 for Help. Curr. Pharm. Biotechnol. 2016;17(5):414-8. doi: 10.2174/1389201017666160114095708.
434. Radin J.N., Zhu J., Brazel E.B., McDevitt C.A., Kehl-Fiea T.E. Synergy between nutritional immunity and independent host defenses contributes to the importance of the MntABC manganese

transporter during staphylococcus aureus infection. Infect. Immun. 2019;87(1):e00642-18. doi: 10.1128/IAI.00642-18.

435. Rahim M.I., Babbar A., Lienenklaus S., Pils M.C., Rohde M. Degradable magnesium implant-associated infections by bacterial biofilms induce robust localized and systemic inflammatory reactions in a mouse model. Biomed. Mater. 2017;12(5):055006. doi: 10.1088/1748-605X/aa7667.
436. Rahman M., Kim S., Kim S. M., Seol S. Y., Kim J. Characterization of induced Staphylococcus aureus bacteriophage Sap-26 and its anti-biofilm activity with rifampicin. Biofouling. 2011;27: 1087–1093.
437. Ramadanov N., Bueschges S., Liu K., Klein R., Schultka R. Comparison of short-term outcomes between SuperPATH approach and conventional approaches in hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Orthop. Surg. Res. 2020;15(1):420. doi: 10.1186/s13018-020-01884-3.
438. Ramanan P., Barreto J.N., Osmon D.R., Tosh P.K. Rothia bacteremia: A 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. J. Clin. Microbiol. 2014;52(9):3184–3189. doi: 10.1128/JCM.01270-14.
439. Randau T.M., Friedrich M.J., Wimmer M.D., Reichert B., Kuberra D., Stoffel-Wagner B., Limmer A., Wirtz D.C., Gravius S. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. PLoS One. 2014;9(2):e89045. doi: 10.1371/journal.pone.0089045.
440. Ravi B., Escott B., Shah P.S., Jenkinson R., Chahal J., Bogoch E., Kreder H., Hawker G. A systematic review and meta-analysis comparing complications following total joint arthroplasty for rheumatoid arthritis versus for osteoarthritis.Arthritis Rheum. 2012;64(12): 3839-3849. doi: 10.1002/art.37690.
441. Reeh, H., Rudolph, N., Billing, U. *et al.* Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression: fusing experimental insights and dynamic modelling. Cell Commun. Signal. 2019;17: 46. https://doi.org/10.1186/s12964-019-0356-0.

442. Reid N., Beesley J.E. Sectioning and cryosectioning for electron microscopy. Amsterdam: Elsevier; 1991. 322p.
443. Remy B., Mion S., Plener L., Elias M., Chabriere E., Daude D. Interference in bacterial quorum sensing: a biopharmaceutical perspective. Front. Pharmacol. 2018;9:203. doi:10.3389/fphar.2018.00203.
444. Renz N., Yermak K., Perka C., Trampuz A. Alpha defensin lateral flow test for diagnosis of periprosthetic joint infection: not a screening but a confirmatory test. J. Bone Joint Surg. Am. 2018;100(9):742–750. doi: 10.2106/JBJS.17.01005.
445. Riaz T., Tande A.J., Steed L.L., Demos H.A., Salgado C.D., Osmon D.R., Marculescu C.E. Risk Factors for Fungal Prosthetic Joint Infection. J. Bone Jt. Infect. 2020;5(2):76-81. doi: 10.7150/jbji.40402.
446. Richardson S.S., Kahlenberg C.A., Goodman S.M., Russell L.A., Sculco T.P., Sculco P.K., Figgie M.P. Inflammatory arthritis is a risk factor for multiple complications after total hip arthroplasty: a population-based comparative study of 68,348 patients. J. Arthroplast. 2019;34(6):1150–1154.e2. doi: 10.1016/j.arth.2019.02.018.
447. Richmond J., Tuzova M., Parks A, et al. Interleukin-16 as a marker of Sézary syndrome onset and stage. J. Clin. Immunol. 2011;31:39-50.
448. Rittershaus E.S., Baek S.H., Sassetti C.M. The normalcy of dormancy: common themes in microbial quiescence. Cell Host Microbe. 2013;13(6):643-651. doi: 10.1016/j.chom.2013.05.012.
449. Roberts M. E., Stewart P.S. Modelling protection from antimicrobial agents in biofilms through the formation of persister cells. Microbiology. 2005;151:75–80.
450. Røder H. L., Herschend J., Russel J., Andersen M. F., Madsen J. S., Sorensen S. J., Burmølle M. Enhanced bacterial mutualism through an evolved biofilm phenotype. ISME J. 2018;12(11): 2608–2618. doi: 10.1038/s41396-018-0165-2.
451. Roger C., Debuyzer E., Dehl M., Bulaïd Y., Lamrani A., Havet E., Mertl P. Factors associated with hospital stay length, discharge destination, and 30-day readmission rate after primary hip or knee arthro-

plasty: Retrospective Cohort Study. Orthop. Traumatol. Surg. Res. 2019;105(5):949-955. doi: 10.1016/j.otsr.2019.04.012.

452. Romanò C.L., Romanò D., Morelli I., Drago L. The Concept of Biofilm-Related Implant Malfunction and “Low-Grade Infection”. Adv. Exp. Med. Biol. 2017;971:1-13. doi: 10.1007/5584_2016_158.
453. Rosenberg M., Visnapuu M., Vija H., Kisand V., Kasemets K., Kahru A., Ivask A. Selective antibiofilm properties and biocompatibility of nano-ZnO and nano-ZnO/Ag coated surfaces. Sci. Rep. 2020;10(1):13478. doi: 10.1038/s41598-020-70169-w.
454. Rosteius T., Jansen O., Fehmer T., Baecker H., Citak M., Schildhauer T.A., Gessmann J. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee. J. Med Microbiol. 2018;67:1608–1613. doi: 10.1099/jmm.0.000835.
455. Rowson C., Townsend R. Biofilms: prevention and treatment. Br. J. Hosp. Med (Lond). 2016;77(12):699-703. doi: 10.12968/hmed.2016.77.12.699.
456. Ryckman C., Vandal K., Rouleau P., Talbot M., Tessier P.A. Proinflammatory activities of S100: Proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion. J. Immunol. 2003;170:3233–3242. doi: 10.4049/jimmunol.170.6.3233.
457. Ryder M.A. Catheter-Related Infections: It’s All About Biofilm. Topics in Advanced Practice Nursing. eJournal. 2005;5(3).
458. Saccente M. Periprosthetic joint infections: a review for clinicians. Infect. Dis. Clin. Pract. 1998;7: 431–441.
459. Sadekuzzaman M., Yang S., Mizan M. F. R., Ha S. D. Current and recent advanced strategies for combating biofilms. Compr. Rev. Food Sci. Food Safety. 2015;14(4): 491–509. doi: 10.1111/1541-4337.12144.
460. Saeed K., Dryden M., Sitjar A., White G. Measuring synovial fluid procalcitonin levels in distinguishing cases of septic arthritis, including prosthetic joints, from other causes of arthritis and aseptic loosening. Infection. 2013;41(4):845–849. doi: 10.1007/s15010-013-0467-2.

461. Saleh A., Guirguis A., Klika A.K., Johnson L., Higuera C.A., Barsoum W.K. Unexpected positive intraoperative cultures in aseptic revision arthroplasty. J. Arthroplasty 2014;29(11):2181-2186. doi: 10.1016/j.arth.2014.07.010.
462. Sanchez E., Rivas Morales C., Castillo S., Leos-Rivas C., Garcia-Becerra L., Ortiz Martinez D. M. Antibacterial and antibiofilm activity of methanolic plant extracts against nosocomial microorganisms. Evid. Based Complement. Alternat. Med. 2016;2016:1572697. doi: 10.1155/2016/1572697.
463. Sa-Ngasoongsong P., Wongsak S., Jarungvittayakon C., Limsamutpetch K., Channoom T., Kawinwonggowit V. Comparison of Synovial Fluid and Serum Procalcitonin for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Pilot Study in 32 Patients. Biomed. Res. Int. 2018;2018:8351308. doi: 10.1155/2018/8351308.
464. São-José C. Engineering of Phage-Derived Lytic Enzymes: Improving Their Potential as Antimicrobials. Antibiotics (Basel). 2018;7(2):29. doi: 10.3390/antibiotics7020029. Erratum in: Antibiotics (Basel). 2018 Jul 04;7(3):
465. Sauvat L., Abdul Hamid A.I., Blavignac C., Josse J., Lesens O., Gueirard P. Biofilm-coated microbeads and the mouse ear skin: An innovative model for analysing anti-biofilm immune response in vivo. PLoS One. 2020;15(12):e0243500. doi: 10.1371/journal.pone.0243500.
466. Schamalzried T.P., Amstutz H.C., Au M.K. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty: the significance of hematogenous and recurrent infections. Clin. Orthop. Relat. Res. 1992; (280): 200–207.
467. Schernthaner C., Paar V., Wernly B., Pistulli R., Rohm I., Jung C., Figulla H.R., Yilmaz A., Cadamuro J., Haschke-Becher E., Schulze P.C., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Kretzschmar D. Elevated plasma levels of interleukin-16 in patients with acute myocardial infarction. Medicine (Baltimore) 2017;96(44):e8396. doi: 10.1097/MD.0000000000008396.
468. Schiffner E., Latz D., Thelen S., Grassmann J.P., Karbowski A., Windolf J., Schneppendahl J., Jungbluth P. Normal CRP and WBC

values in total hip arthroplasty (THA) with signs of loosening. Do we need a joint aspiration? J. Clin. Orthop. Trauma. 2019;10(3):566-570. doi: 10.1016/j.jcot.2018.09.011.

469. Schrama J.C., Espehaug B., Hallan G., Engesaeter L.B., Furnes O., Havelin L.I., Fevang B.T. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2010; 62(4): 473–479.
470. Schuster C.F., Bertram R. Toxin-antitoxin systems are ubiquitous and versatile modulators of prokaryotic cell fate. FEMS Microbiol. Lett. 2013;340:73–85. doi: 10.1111/1574-6968.12074.
471. Schwarz E.M., Parvizi J., Gehrke T., Aiyer A., Battenberg A., Brown S.A., et al. 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection: Research Priorities from the General Assembly Questions. J. Orthop. Res. 2019;37(5):997–1006. doi:10.1002/jor.24293.
472. Schwotzer N., Wahl P., Fracheboud D., Gautier E., Chuard C. Optimal culture incubation time in orthopedic device-associated infections: a retrospective analysis of prolonged 14-day incubation. J. Clin. Microbiol. 2014;52(1): 61-66. doi: 10.1128/JCM.01766-13.
473. Serra D.O., Hengge R. Stress responses go three dimensional - the spatial order of physiological differentiation in bacterial macro-colony biofilms. Environ. Microbiol. 2014;16(6):1455-1471. doi: 10.1111/1462-2920.12483.
474. Shah N. B., Osmon D. R., Steckelberg J. M., Sierra R. J., Walker R. C., Tande A. J., et al. Pseudomonas prosthetic joint infections: a review of 102 episodes. J. Bone Jt. Infect. 2016;1:25–30. doi:10.7150/jbji.15722.
475. Shahi A., Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. Arch. Bone Jt. Surg. 2015;3(2):72-81.
476. Shahi A., Parvizi J. The role of biomarkers in the diagnosis of peri-prosthetic joint infection. EFORT Open Rev. 2017;1(7):275-278. doi: 10.1302/2058-5241.1.160019.

477. Shahi A., Parvizi J., Kazarian G.S., Higuera C., Frangiamore S., Bingham J., Beauchamp C., Valle C.D., Deirmengian C. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infections is not affected by prior antibiotic administration. Clin. Orthop. Relat. Res. 2016;474:1610–5. doi: 10.1007/s11999-016-4726-2.
478. Shaka H., Ojemolon P.E. Impact of Obesity on Outcomes of Patients With Hip Osteoarthritis Who Underwent Hip Arthroplasty. Cureus. 2020;12(10):e10876. doi: 10.7759/cureus.10876.
479. Shenoy E.S., Lee H., Hou T., Ware W., Ryan E.E., Hooper D.C., Walencky R.P. The Impact of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Vancomycin-Resistant Enterococcus (VRE) Flags on Hospital Operations. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2016;37(7):782–790. doi: 10.1017/ice.2016.54.
480. Shi Z., Gewirtz A.T. Together Forever: Bacterial-Viral Interactions in Infection and Immunity. Viruses. 2018;10(3):122. doi: 10.3390/v10030122.
481. Shohat N., Bauer T., Buttaro M., Budhiparama N., Cashman J., Della Valle C.J., et al. Hip and knee section, What is the definition of a Periprosthetic joint infection (PJI) of the knee and the hip? Can the same criteria be used for both joints?: Proceedings of international consensus on orthopedic infections. J. Arthroplast. 2019;34:S325–S327. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.045.
482. Shoji M.M., Chen A.F. Biofilms in Periprosthetic Joint Infections: A Review of Diagnostic Modalities, Current Treatments, and Future Directions. J. Knee Surg. 2020;33(2):119-131. doi: 10.1055/s-0040-1701214.
483. Shokouhfard M., Kermanshahi R. K., Shahandashti R. V., Feizabadi M. M., Teimourian S. The inhibitory effect of a Lactobacillus acidophilus derived biosurfactant on biofilm producer Serratia marcescens. Iran J. Basic Med. Sci. 2015;18(10): 1001–1007.
484. Siebel T., Kelm J., Porsch M., Regitz T., Neumann W.H. Two-stage exchange of infected knee arthroplasty with an prosthesis-like interim cement spacer. Acta Orthop. Belg. 2002;68:150–156.

485. Sigmund I.K., Holinka J., Gamper J., Staats K., Böhler C., Kubista B., Windhager R. Qualitative α-defensin test (Synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty. Bone Joint J. 2017;99-B(1):66-72. doi: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0295.R1.
486. Sikdar R., Elias M. Quorum quenching enzymes and their effects on virulence, biofilm, and microbiomes: a review of recent advances. Expert Rev. Anti. Infect .Ther. 2020;18(12):1221-1233. doi: 10.1080/14787210.2020.1794815.
487. Simmons M., Drescher K., Nadell C. D., Bucci V. Phage mobility is a core determinant of phage-bacteria coexistence in biofilms. ISME J. 2018;12: 531–543. https://doi.org/10.1038/ismej.2017.190.
488. Singh J.A., Vessely M.B., Harmsen W.S., Schleck C.D., Melton L.J. 3rd, Kurland R.L., Berry D.J. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. Mayo Clin Proc. 2010;85(10):898-904. doi: 10.4065/mcp.2010.0115.
489. Singh P. K., Bartalomej S., Hartmann R., Jeckel H., Vidakovic L., Nadell C. D., Drescher K. Vibrio cholerae combines individual and collective sensing to trigger biofilm dispersal. Curr. Biol. 2017;27(21): 3359–3366.e7. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.041.
490. Sinha P., Okoro C., Foell D., Freeze H.H., Ostrand-Rosenberg S., Srikrishna G. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. J. Immunol. 2008;181:4666–4675. doi: 10.4049/jimmunol.181.7.4666.
491. Song J., Park D.W., Moon S., Cho H.J., Park J.H., Seok H., Choi W.S. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. BMC Infect. Dis. 2019;19(1):968. doi: 10.1186/s12879-019-4618-7.
492. Sonohata M., Kitajima M., Kawano S., Mawatari M. Acute Hematogenous Infection of Revision Total Hip Arthroplasty by Oral Bacteria in a Patient without a History of Dental Procedures: Case Report. Open Orthop. J. 2014; (8): 56-59. doi: 10.2174/1874325001408010056.

493. Sottrup-Jensen L., Stepanik T.M., Kristensen T., Wierzbicki D.M., Jones C.M., Lønblad P.B., Magnusson S., Petersen T.E. Primary structure of human alpha 2-macroglobulin. I. Isolation of the 26 CNBr fragments, amino acid sequence of 13 small CNBr fragments, amino acid sequence of methionine-containing peptides, and alignment of all CNBr fragments. J. Biol. Chem. 1984; 259(13):8318-8327.
494. Sousa R., Serrano P., Gomes Dias J., Oliveira J.C., Oliveira A. Improving the accuracy of synovial fluid analysis in the diagnosis of prosthetic joint infection with simple and inexpensive biomarkers: C-reactive protein and adenosine deaminase. Bone Joint J. 2017;99-B(3):351-357. doi: 10.1302/0301-620X.99B3.BJJ-2016-0684.R1.
495. Southey-Pillig C. J., Davies D. G., Sauer K. Characterization of temporal protein production in Pseudomonas aeruginosa biofilms. J. Bacteriol. 2005;187: 8114–8126.
496. Spangehl M.J., Masri B.A., O'Connell J.X. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasty. J. Bone Joint Surg. (Am) 1999;81(5): 672–683.
497. Squire M.W., Della Valle C.J., Parvizi J. Preoperative diagnosis of periprosthetic joint infection: Role of aspiration. AJR. 2011; (196): 875-879.
498. Stappenbeck T.S., Virgin H.W. Accounting for reciprocal host-microbiome interactions in experimental science. Nature. 2016; 534 (7606): 191–199. doi: 10.1038/nature18285.
499. Stoodley P., Brooks J., Peters C.W., Jiang N., Delury C.P., Laycock P.A., Aiken S.S., Dusane D.H. Prevention and Killing Efficacy of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) Biofilms by Antibiotic-Loaded Calcium Sulfate Beads. Materials (Basel). 2020;13(15):3258. doi: 10.3390/ma13153258.
500. Stoodley P., Sauer K., Davies D. G., Costerton J. W. Biofilms as complex differentiated communities. Annu. Rev. Microbiol. 2002;56: 187–209.

501. Stulberg J.J., Delaney C.P., Neuhauser D.V., Aron D.C., Fu P., Koroukian S.M. Adherence to surgical care improvement project measures and the association with postoperative infections. JAMA. 2010;303(24):2479-85. doi: 10.1001/jama.2010.841.
502. Su F., Bai F., Zhang Z. Inflammatory Cytokines and Alzheimer's Disease: A Review from the Perspective of Genetic Polymorphisms. Neurosci. Bull. 2016;32(5):469-80. doi: 10.1007/s12264-016-0055-4.
503. Suen K., Keeka M., Ailabouni R., Tran P. Synovasure 'quick test' is not as accurate as the laboratory-based α-defensin immunoassay: a systematic review and meta-analysis. Bone Joint J. 2018;100-B(1):66-72. doi: 10.1302/0301-620X.100B1.BJJ-2017-0630.R1.
504. Swearingen M.C., DiBartola A.C., Dusane D., Granger J., Stoodley P. 16S rRNA analysis provides evidence of biofilms on all components of three infected periprosthetic knees including permanent braided suture. Pathog Dis. 2016;74(7):ftw083. doi: 10.1093/femspd/ftw083.
505. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., Harbarth S., Mendelson M., Monnet D.L., et al. WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. Lancet Infect. Dis. 2018;18(3):318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
506. Taha M., Abdelbary H., Ross F.P., Carli A.V. New Innovations in the Treatment of PJI and Biofilms-Clinical and Preclinical Topics. Curr. Rev .Musculoskelet. Med. 2018;11(3):380-388. doi: 10.1007/s12178-018-9500-5.
507. Takagi M., Takakubo Y., Pajarinen J., Naganuma Y., Oki H., Maruyama M., Goodman S.B. Danger of frustrated sensors: Role of Toll-like receptors and NOD-like receptors in aseptic and septic inflammations around total hip replacements. J. Orthop. Translat. 2017;10:68-85. doi: 10.1016/j.jot.2017.05.004.
508. Tan C., Gurien S.D., Royster W., Aziz M., Wang P. Extracellular CIRP Induces Inflammation in Alveolar Type II Cells via TREM-1. Front. Cell. Dev. Biol. 2020;8:579157. doi: 10.3389/fcell.2020.579157.

509. Tan T.L. CORR Insights®: Disruption of the Gut Microbiome Increases the Risk of Periprosthetic Joint Infection in Mice. Clin. Orthop. Relat. Res. 2019;477(11):2599-2600. doi: 10.1097/CORR.0000000000000891.
510. Tang H.J., Chen C.C., Cheng K.C., Wu K.Y., Lin Y.C., Zhang C.C., Weng T.C., Yu W.L., Chiu Y.H., Toh H.S., Chiang S.R., Su B.A., Ko W.C., Chuang Y.C. *In vitro* efficacies and resistance profiles of rifampin-based combination regimens for biofilm-embedded methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob. Agents Chemother. 2013; 57:5717–5720. doi:10.1128/AAC.01236-13.
511. Tangden T., Giske C. G. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. J. Intern. Med. 2015;277:501–512. doi:10.1111/joim.12342.
512. Tarabichi M., Shohat N., Goswami K., Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? Bone Joint J. 2018;100-B(2):127-133. doi: 10.1302/0301-620X.100B2.BJJ-2017-0531.R2.
513. Tay W.H., Chong K.K.L., Kline K.A. Polymicrobial–Host Interactions during Infection. Journal of Molecular Biology. Academic Press. 2016;3355–3371. doi: 10.1016/j.jmb.2016.05.006.
514. Taylor-Williams O., Nossent J, Inderjeeth CA. Incidence and Complication Rates for Total Hip Arthroplasty in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis Across Four Decades. Rheumatol. Ther. 2020;7(4):685-702. doi: 10.1007/s40744-020-00238-z.
515. Teng S., Yi C., Krettek C., Jagodzinski M. Smoking and risk of prosthesis-related complications after total hip arthroplasty: a meta-analysis of cohort studies. PLoS One. 2015;10(4):e0125294. doi: 10.1371/journal.pone.0125294.
516. Thompson J. M., Miller R. J., Ashbaugh A. G., Dillen C. A., Pickett J. E., Wang Y., et al. Mouse model of gram-negative prosthetic joint infection reveals therapeutic targets. JCI Insight. 2018;3:e121737. doi:10.1172/jci.insight.121737.

517. Thompson O., Rasmussen M., Stefánsdóttir A., Christensson B., Åkesson P. A population-based study on the treatment and outcome of enterococcal prosthetic joint infections. A consecutive series of 55 cases. J. Bone Jt. Infect. 2019;4(6):285-291. doi: 10.7150/jbji.35683.
518. Todd R.C., Lightowler C.D.R., Harris J. Total Hip Replacement in Osteoarthrosis using the Charnley Prosthesis. Br. Med. J. 1972;2(5816):752–755.
519. Toyofuku M., Inaba T., Kiyokawa T., Obana N., Yawata Y., Nomura N. Environmental factors that shape biofilm formation. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2016;80:7–12. doi: 10.1080/09168451.2015.1058701.
520. Tremblay Y. D., Levesque C., Segers R. P., Jacques M. Method to grow Actinobacillus pleuropneumoniae biofilm on a biotic surface. BMC Vet. Res. 2013;9:213. doi: 10.1186/1746-6148-9-213.
521. Triffault-Fillit C., Ferry T., Laurent F., Pradat P., Dupieux C., Conrad A., Becker A., Lustig S., Fessy M.H., Chidiac C., Valour F. Lyon BJI Study Group. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. Clin. Microbiol. Infect. 2019;25(3):353-358. doi: 10.1016/j.cmi.2018.04.035.
522. Trotter A.J., Dean R., Whitehouse C.E., Mikalsen J., Hill C., Brunton-Sim R., Kay G.L., Shakokani M., Durst A.Z.E., Wain J., McNamara I., O'Grady J. Preliminary evaluation of a rapid lateral flow calprotectin test for the diagnosis of prosthetic joint infection. Bone Joint Res. 2020;9(5):202-210. doi: 10.1302/2046-3758.95.BJR-2019-0213.R1.
523. Tsai Y., Chang C.H., Lin Y.C., Lee S.H., Hsieh P.H., Chang Y. Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. J. Orthop. Surg. (Hong Kong). 2019;27(2):2309499019847768. doi: 10.1177/2309499019847768.
524. Tshefu K., Zimmerli W., Waldvogel F.A. Short-term administration of rifampin in the prevention or eradication of infection due to foreign bodies. Rev. Infect. Dis. 1983;5:S474–S480.
525. Tsukayama D.T., Estrada R., Gustilo R.B. Infection after total hip arthroplasty: a study of the treatment of one hundred and six infections. J. Bone Joint Surg. (Am.). 1996; (78(4)): 512–523.

526. Tzeng A., Tzeng T.H., Vasdev S., Korth K., Healey T., Parvizi J., Saleh K.J. Treating periprosthetic joint infections as biofilms: key diagnosis and management strategies. Diagn Microbiol Infect Dis. 2015;81(3):192-200. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2014.08.018.
527. Ull C., Yilmaz E., Baecker H., Schildhauer T.A., Waydhas C., Hamsen U. Microbial findings and the role of difficult-to-treat pathogens in patients with periprosthetic infection admitted to the intensive care unit. Orthop. Rev (Pavia). 2020;12(3):8867. doi: 10.4081/or.2020.8867.
528. Ulrich S.D., Seyler T.M., Bennett D., Delanois R.E., Saleh K.J., Thongtrangan I. et al. Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision? Int. Orthop. 2008;32(05):597–604.
529. Upadhyayula V. K., Gadhamshetty V. Appreciating the role of carbon nanotube composites in preventing biofouling and promoting biofilms on material surfaces in environmental engineering: a review. Biotechnol. Adv. 2010;28 :802–816. 10.1016/j.biotechadv.2010.06.006.
530. Urish K.L., Bullock A.G., Kreger A.M., Shah N.B., Jeong K., Rothenberger S.D., Infected Implant Consortium. A multicenter study of irrigation and debridement in total knee arthroplasty periprosthetic joint infection: treatment failure is high. J. Arthroplasty. 2018;33:1154–1159. doi:10.1016/j.arth.2017.11.029.
531. Urish K.L., DeMuth P.W., Kwan B.W., Craft D.W., Ma D., Haider H., Tuan R.S., Wood T.K., Davis C.M. Antibiotic-tolerant Staphylococcus aureus biofilm persists on arthroplasty materials. Clin. Orthop. Relat. Res. 2016;474:1649–1656. doi:10.1007/s11999-016-4720-8.
532. van Dillewijn P., Nojiri H., Van Der Meer J. R., Wood T. K. Bioremediation, a broad perspective. Microb. Biotechnol. 2009;2:125–127.
533. Van Melderen L., Saavedra De Bast M. Bacterial toxin-antitoxin systems: more than selfish entities? PLoS Genet. 2009;5:e1000437. doi:10.1371/journal.pgen.1000437.
534. Vasilev K., Cavallaro A., Zilm P. Special Issue: antibacterial materials and coatings. Molecules. 2018;23(3):585. doi: 10.3390/molecules23030585.

535. Virginio C., Yuly L., Estela M., Dora R., Carmen A., Sara M., et al. Relationship between biofilm formation and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. Microb. Drug Resist. 2019;25:72–79. doi: 10.1089/mdr.2018.0027.
536. Virtanen S., Milošev I., Gomez-Barrena E., Trebše R., Salo J., Konttinen Y.T. Special modes of corrosion under physiological and simulated physiological conditions. Acta Biomaterialia. 2008;4:468-476.
537. Vladimirov N., Sourjik V. Chemotaxis: how bacteria use memory. Biol. Chem. 2009;390: 1097–1104. doi: 10.1515/BC.2009.130.
538. Vogl T., Tenbrock K., Ludwig S., Leukert N., Ehrhardt C., Van Zoelen M.A., Nacken W., Foell D., Van der Poll T., Sorg C. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nat. Med. 2007;13:1042–1049. doi: 10.1038/nm1638.
539. Vuotto C., Donelli G. Novel Treatment Strategies for Biofilm-Based Infections. Drugs. 2019;79(15):1635-1655. doi: 10.1007/s40265-019-01184-z.
540. Wagner C., Hänsch G.M. Mechanisms of Bacterial Colonization of Implants and Host Response. Adv. Exp. Med. Biol. 2017;971:15-27. doi: 10.1007/5584_2016_173.
541. Waldman B.J., Hostin E., Mont M.A., Hunfergord D.S. Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and debridement. J. Arthropl. 2000;15: 430–436.
542. Wang F.D., Wang Y.P., Chen C.F., Chen H.P. The incidence rate, trend and microbiological aetiology of prosthetic joint infection after total knee arthroplasty: A 13 years' experience from a tertiary medical center in taiwan. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2018;51:717–722. doi: 10.1016/j.jmii.2018.08.011.
543. Wang L., Di Luca M., Tkhilaishvili T., Trampuz A., Gonzalez Moreno M. Synergistic Activity of Fosfomycin, Ciprofloxacin, and Gentamicin Against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. Front. Microbiol. 2019;10:2522. doi: 10.3389/fmicb.2019.02522.

544. Wang S., Song R., Wang Z., Jing Z., Wang S., Ma J. S100A8/A9 in Inflammation. Front. Immunol. 2018;9:1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298.
545. Watters C., Fleming D., Bishop D., Rumbaugh K. P. Host responses to biofilm. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2016;142:193–239. doi: 10.1016/bs.pmbts.2016.05.007.
546. White paper: recommendations on the conduct of superiority and organism-specific clinical trials of antibacterial agents for the treatment of infections caused by drug-resistant bacterial pathogens. Clin. Infect. Dis. 2012; 55:1031–1046.
547. Widmer A.F., Gaechter A., Ochsner P.E., Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. Clin. Infect. Dis. 1992;14:1251–1253.
548. Willert H.G., Semlitsch M., Buchhorn G., Kriete U. Material verschleiß und Gewebereaktion bei künstlichen Gelenken. Orthopäde. 1978;7:62-67.
549. Williams P. Quorum sensing, communication and crosskingdom signalling in the bacterial world. Microbiology. 2007;153:3923–3938.
550. Wilson P.D., Salvati E.A., Blumenfeld E.L. The problem of infection in total prosthetic arthroplasty of the hip. Surg. Clin. North. Am. 1975;55(6):1431–1437.
551. Wimmer M.D., Friedrich M.J., Randau T.M., Ploeger M.M., Schmolders J., Strauss A.A., Hischebeth G.T., Pennekamp P.H., Vavken P., Gravius S. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up ≥two years. Int. Orthop. 2016;40(7):1367-73. doi: 10.1007/s00264-015-2871-y.
552. Winkler T., Trampuz A., Renz N., Perka C. BS [Classification. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip periprosthetic infection. Travmatol. i Ortop. Ross. 2016; 2016;1(79):33–45. https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
553. Wu C., Qu X., Liu F., Li H., Mao Y., Zhu Z. Risk factors for periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty and total knee

arthroplasty in Chinese patients. PLoS One. 2014; 9(4): e95300. doi: 10.1371/journal.pone.0095300.

554. Wu H., Meng Z., Pan L., Liu H., Yang X., Yongping C. Plasma Fibrinogen Performs Better Than Plasma D-Dimer and Fibrin Degradation Product in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Determination of Reimplantation Timing. J. Arthroplasty, 2020; 35: doi:10.1016/j.arth.2019.12.015.
555. Wu J., Hu L., Zhang G., Wu F., He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(7):e0133057. doi: 10.1371/journal.pone.0133057.
556. Wu X., Zeng Z., Chen B. Association between polymorphisms in interleukin-17A and interleukin-17F genes and risks of gastric cancer. Int. J. Cancer. 2010;127(1):86–92.
557. Wyatt M.C., Beswick A.D., Kunutsor S.K., Wilson M.J., Whitehouse M.R., Blom A.W. The Alpha-Defensin Immunoassay and Leukocyte Esterase Colorimetric Strip Test for the Diagnosis of Periprosthetic Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Bone Joint Surg. Am. 2016;98(12):992-1000. doi: 10.2106/JBJS.15.01142.
558. Wynn-Jones H., Macnair R., Wimhurst J., Chirodian N., Derbyshire B., Toms A. Cahir J. Silent soft tissue pathology is common with a modern metal-on-metal total hip arthroplasty. Acta Orthop. 2011; 82(3):301-307.
559. Xavier J.B., Picioreanu C., Rani S.A., van Loosdrecht M.C.M., Stewart P.S. Biofilm-control strategies based on enzymic disruption of the extracellular polymeric substance matrix--a modelling study. Microbiology (Reading). 2005;151(12):3817-3832. doi: 10.1099/mic.0.28165-0.
560. Xie K., Qu X., Yan M. Procalcitonin and α-Defensin for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. J. Arthroplasty. 2017;32(4):1387-1394. doi: 10.1016/j.arth.2016.10.001.
561. Xin J., Guo Q.S., Zhang H.Y., Zhang Z.Y., Talmy T., Han Y.Z., Xie Y., Zhong Q., Zhou S.R., Li Y. Candidal periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty combined with ipsilater-

al intertrochanteric fracture: A case report. World J Clin Cases. 2020;8(21):5401-5408. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5401.

562. Xu Q., Barrios C. A., Cutright T., Newby B. M. Assessment of antifouling effectiveness of two natural product antifoulants by attachment study with freshwater bacteria. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2005;12: 278–284.
563. Yamaguchi Y., Park J.H., Inouye M. Toxin-antitoxin systems in bacteria and archaea. Annu. Rev. Genet. 2011;45:61–79. doi: 10.1146/annurev-genet-110410-132412.
564. Yang B., Li H., He X., Wang G., Xu S. Minimally invasive surgical approaches and traditional total hip arthroplasty: a meta-analysis of radiological and complications outcomes. PLoS One. 2012;7(5):e37947. doi: 10.1371/journal.pone.0037947.
565. Yang D., Wijenayaka A.R., Solomon L.B., Pederson S.M., Findlay D.M., Kidd S.P., Atkins G.J. Novel insights into Staphylococcus aureus deep bone infections: The involvement of osteocytes. mBio.2018;9(2): e00415-18. doi: 10.1128/mBio.00415-18.
566. Yang H., Han Y., Wu L., Wu C. Diagnostic and prognostic value of serum interleukin-16 in patients with gastric cancer. Mol. Med. Rep. 2017;16:9143-9148. https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7688.
567. Yang J., Anholts J., Kolbe U., Stegehuis-Kamp J.A., Claas F.H.J., Eikmans M. Calcium-Binding Proteins S100A8 and S100A9: Investigation of Their Immune Regulatory Effect in Myeloid Cells. Int. J. Mol. Sci. 2018;19(7):1833. doi: 10.3390/ijms19071833.
568. Yang X.D., Wang L.K., Wu H.Y., Jiao L. Effects of prebiotic galacto-oligosaccharide on postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation through targeting of the gut-brain axis. BMC Anesthesiol. 2018;18(1):177. doi: 10.1186/s12871-018-0642-1.
569. Yao T., Tian B.L., Li G., Cui Q., Wang C.F., Zhang Q., Peng B., Gao Y., Zhan Y.Q., Hu D., Xu L., Wang G.H. Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: a prospective, observational study. BMC Neurol. 2019;19(1):175. doi: 10.1186/s12883-019-1386-3.

570. Yarawsky A.E., Johns S.L., Schuck P., Herr A.B. The biofilm adhesion protein Aap from Staphylococcus epidermidis forms zinc-dependent amyloid fibers. J. Biol. Chem. 2020;295(14):4411–4427. doi: 10.1074/jbc.RA119.010874.
571. Yeh C.F., Wu C.C., Liu S.H., Chen K.F. Comparison of the accuracy of neutrophil CD64, procalcitonin, and C-reactive protein for sepsis identification: a systematic review and meta-analysis. Ann. Intensive Care. 2019;9(1):5. doi: 10.1186/s13613-018-0479-2.
572. Yoon H.K., Cho S.H., Lee D.Y., Kang B.H., Lee S.H., Moon D.G., Kim D.H., Nam D.C., Hwang S.C. A review of the literature on culture-negative periprosthetic joint infection: epidemiology, diagnosis and treatment. Knee Surg. Relat. Res. 2017;29:155–164. doi:10.5792/ksrr.16.034.
573. Yoon J.R., Yang S.H., Shin Y.S. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. Int. Orthop. 2018;42(6):1213-1226. doi: 10.1007/s00264-017-3744-3.
574. Zajonz D., Wuthe L., Rodloff A.C., Prietzel T., von Salis-Soglio G.F., Roth A., Heyde C.E., Josten C., Ghanem M. Infektionen von Hüft- und Knieendoprothesen. Erregerspektrum und die Rolle multiresistenter Bakterien [Infections of hip and knee endoprostheses. Spectrum of pathogens and the role of multiresistant bacteria]. Chirurg. 2016;87(4):332-9. German. doi: 10.1007/s00104-015-0126-5.
575. Zhang H., Sun X., Xin P., Zhu X., Jie K., Cao H., Feng W., Zeng Y., Lv Y., Chen J., Li J., Zeng J., Zeng Y. Diagnostic accuracy of D-dimer in periprosthetic joint infection: a diagnostic meta-analysis. J. Orthop. Surg. Res. 2020;15(1):334. doi: 10.1186/s13018-020-01853-w.
576. Zhang J., Weng Y., Liu X., Wang J., Zhang W., Kim S.H., Zhang H., Li R., Kong Y., Chen X., Shui W., Wang N., Zhao C., Wu N., He Y., Nan G., Chen X., Wen S., Zhang H., Deng F., Wan L., Luu H.H., Haydon R.C., Shi L.L., He T.C, Shi Q. Endoplasmic reticulum (ER) stress inducible factor cysteine-rich with EGF-like domains 2 (Creld2) is an important mediator of BMP9-regulated osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. PLoS One. 2013;8(9):e73086. doi: 10.1371/journal.pone.0073086.

577. Zhang X., Brodus D., Hollimon V., Hu H. A brief review of recent developments in the designs that prevent bio-fouling on silicon and silicon-based materials. Chem. Cent. J. 2017;11:18. doi:10.1186/s13065-017-0246-8. Zhang Z., Cai Y., Bai G., Zhang C., Li W., Yang B., Zhang W. The value of calprotectin in synovial fluid for the diagnosis of chronic prosthetic joint infection. Bone Joint Res. 2020;9(8):450-457. doi: 10.1302/2046-3758.98.BJR-2019-0329.R2.
578. Zhao F., Hoechst B., Duffy A., Gamrekelashvili J., Fioravanti S., Manns M.P., Greten T.F., Korangy F. S100A9 a new marker for monocytic human myeloid-derived suppressor cells. Immunology. 2012;136:176–183. doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03566.x.
579. Ziegler T. R. Smith R.J., O'Dwyer S.T., Demling R.H., Wilmore D.W. Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. Arch. Surg. 1988. 123(11):1313–1319. doi: 10.1001/archsurg.1988.01400350027003.
580. Zimmerli W., Lew P.D., Waldvogel F.A. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. J. Clin. Invest. 1984;73(4):1191-1200.
581. Zimmerli W., Sendi P. Role of Rifampin against Staphylococcal Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(2):e01746-18. doi: 10.1128/AAC.01746-18.
582. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections. N. Engl. J. Med. 2004;351:1645–54. doi: 10.1056/NEJMra040181.
583. Zink T.M., McGrory B.J. Mechanically Assisted Crevice Corrosion in a Metal-on-Polyethylene Total Hip Presenting With Lower Extremity Vascular Compromise. Arthroplast. Today. 2020;6(3):445-450. doi: 10.1016/j.artd.2020.04.015.
584. Zmistowski B., Karam J.A., Durinka J.B., Casper D.S., Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. J. Bone Joint Surg. Am. 2013;95(24):2177-2184. doi: 10.2106/JBJS.L.00789.
585. Zubareva I. V., Bernstein T. F. SDF, UO. About the adhesion of gram pozitive cocci. Vitebsk State Med. Univ. Bull. 2010;9(1):1–15.

Научное издание

ШЕРАЛИЕВ Таалайбек Усеналиевич,
ФЁДОРОВ Евгений Александрович,
ГОЛЬНИК Вадим Николаевич,
ПАВЛОВ Виталий Викторович

ПЕРИПРОТЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ

Монография

Книга издана в авторской редакции.

Компьютерная верстка, обложка *Р.В. Орлов*

ISBN 978-5-907208-50-6

9 785907 208506

Подписано в печать 10.03.2021.
Формат 60×84 1/16. Усл. печ. л. 16,38.
Бумага типографская. Заказ №ПИ1003.
Тираж 500 экз.

По вопросам приобретения
и издания литературы обращаться по адресу:
Издательство «Научно-инновационный центр»
ул. 9 Мая, 5/192, г. Красноярск, 660127 Россия
тел. +7 (923) 358-10-20
Электронная почта: monography@nkras.ru
Дополнительная информация на сайте: www.nkras.ru