



Талако Т.Е.<sup>1</sup>, Абельская И.С.<sup>2</sup>, Слободин Ю.В.<sup>2</sup>, Галицкая С.С.<sup>2</sup>, Качанко Е.Ф.<sup>2</sup>✉, Козаченко М.Г.<sup>2</sup>, Конончук С.Н.<sup>2</sup>, Дудинский А.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь

## Перипротезная инфекция: подходы к антибактериальной терапии

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** Талако Т.Е. – идея статьи, план написания, редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы; Абельская И.С. – идея статьи, план написания, редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы; Слободин Ю.В. – идея статьи, план написания, редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы; Галицкая С.С. – идея статьи, план написания, редактирование статьи; Качанко Е.Ф. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Козаченко М.Г. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Конончук С.Н. – анализ, обобщение и систематизация данных; Дудинский А.К. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных.

Подана: 10.10.2023

Принята: 06.11.2023

Контакты: kachanka.elena@mail.ru

### Резюме

Перипротезная инфекция суставов (ППИ) является одним из наиболее разрушительных и дорогостоящих осложнений после тотального эндопротезирования суставов (ТЭС). Диагностика и лечение ППИ является сложной задачей для врачей-ортопедов. Не существует «золотого стандарта» диагностики ППИ. Бывает достаточно сложно разобраться между септическими и асептическими нарушениями. Кроме того, некоторые из самых больших трудностей и противоречий связаны с выбором оптимального метода лечения инфицированного сустава. До сих пор ведутся серьезные дебаты относительно идеальной стратегии лечения ППИ, что привело к значительным международным различиям как в хирургическом, так и в нехирургическом лечении ППИ.

Инфекция, связанная с артропластикой, или перипротезная инфекция сустава, является редким заболеванием и клинически отличается от инфекции нативной кости или сустава. ППИ предполагает взаимодействие между микроорганизмами, с одной стороны, и имплантатом и иммунной системой хозяина, с другой. Небольшое количество микроорганизмов может вызвать ППИ. Бактерии (и в редких случаях грибы) прикрепляются к поверхностям протезированного сустава и образуют биопленки. Биопленки, как правило, устойчивы ко многим противомикробным агентам и иммунной системе хозяина. Возбудителями может быть микробиота кожи, инокулированная при установке протеза.

**Ключевые слова:** эндопротезирование, биопленка, диагностика, перипротезная инфекция сустава, лечение

Talako T.<sup>1</sup>, Abelskaya I.<sup>2</sup>, Slobodin Y.<sup>2</sup>, Galitskaya S.<sup>2</sup>, Kachanka E.<sup>2</sup>, Kozachenko M.<sup>2</sup>, Kononchuk S.<sup>2</sup>, Dudinski A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center for Traumatology and Orthopedics, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Republican Clinical Medical Center of the Administration of the President of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

## Periprosthetic Infection: Approaches to Antibacterial Therapy

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** Talako T. – article idea, writing plan, article editing, analysis and systematization of literature data; Abelskaya I. – article idea, writing plan, article editing, analysis and systematization of literature data; Slobodin Y. – article idea, writing plan, article editing; Galitskaya S. – article idea, writing plan, article editing; Kachanka E. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Kozachenko M. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Kononchuk S. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Dudinski A. – collection, analysis, generalization and systematization of data.

Submitted: 10.10.2023

Accepted: 06.11.2023

Contacts: kachanka.elena@mail.ru

### Abstract

Periprosthetic joint infection (PJI) is one of the most devastating and costly complications following total joint arthroplasty (TJA). Diagnosis and treatment of PJI is a challenging task for orthopedic physicians. There is no gold standard for diagnosing PJI. It can be quite difficult to understand between septic and aseptic disorders. Additionally, some of the greatest difficulties and controversies involve choosing the optimal treatment method for an infected joint. There is still considerable debate regarding the ideal treatment strategy for PJI, which has led to significant international variation in both surgical and non-surgical treatment of PJI.

Arthroplasty-associated infection, or periprosthetic joint infection, is a rare condition and clinically distinct from infection of the native bone or joint. PPI involves an interaction between microorganisms, on the one hand, and the implant and the host's immune system, on the other. A small number of microorganisms can cause PJI. Bacteria (and in rare cases fungi) attach to the surfaces of the prosthetic joint and form biofilms. Biofilms are generally resistant to many antimicrobial agents and the host immune system. Pathogens may be skin microbiota inoculated during installation of the prosthesis.

**Keywords:** endoprosthetics, biofilm, diagnostics, periprosthetic joint infection, treatment

Использование биоматериалов и связанных с ними технологий имеет решающее значение для уменьшения бремени инвалидности во всем мире (К.Л. Романо, 2019). Частота эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов ежегодно в мире превышает 100 случаев на 100 000 населения [1, 2]. В России ежегодно выполняется более 60 000 эндопротезирований крупных суставов. В Европе – более 2 млн эндопротезирований и аналогичное количество операций остеосинтеза. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2030 году количество эндопротезирований крупных суставов в мире превысит 4 млн в год [3]. Несмотря на современные достижения медицины, имплантат-ассоциированная инфекция остается одной из основных причин неудовлетворительных результатов ортопедических вмешательств, что приводит к высоким социальным и экономическим издержкам [14–17]. Частота развития ППИ после первичного эндопротезирования составляет 0,3–2,2%, причем ¾ нагноений происходят в первые 2 года

после операции. При повторных (ревизионных) операциях риск развития ППИ достигает 5,9–13,6%. Частота рецидивов при лечении уже существующей ППИ составляет 23,2–31,5% [4–6].

Множество бактерий, а также в редких случаях некоторые грибы могут вызвать ППИ. В исследовании с участием 1651 пациента с ППИ тазобедренного или коленного сустава наиболее распространенной группой микроорганизмов были коагулазонегативные стафилококки (особенно *Staphylococcus epidermidis*), затем *S. aureus*, некоторые виды стрептококков, *Enterococcus*, *Cutibacterium* и *Enterobacterales* [11]. Из ППИ 70% были мономикробными и 25% полимикробными. Показатели отрицательного результата посева различаются в разных исследованиях, что отражает различия в диагностических стратегиях, предварительном лечении антибиотиками и определениях положительного результата посева, при этом зарегистрированные показатели достигают 45%. *Cutibacterium acnes* является причиной примерно 44% случаев ППИ плечевого сустава [11].

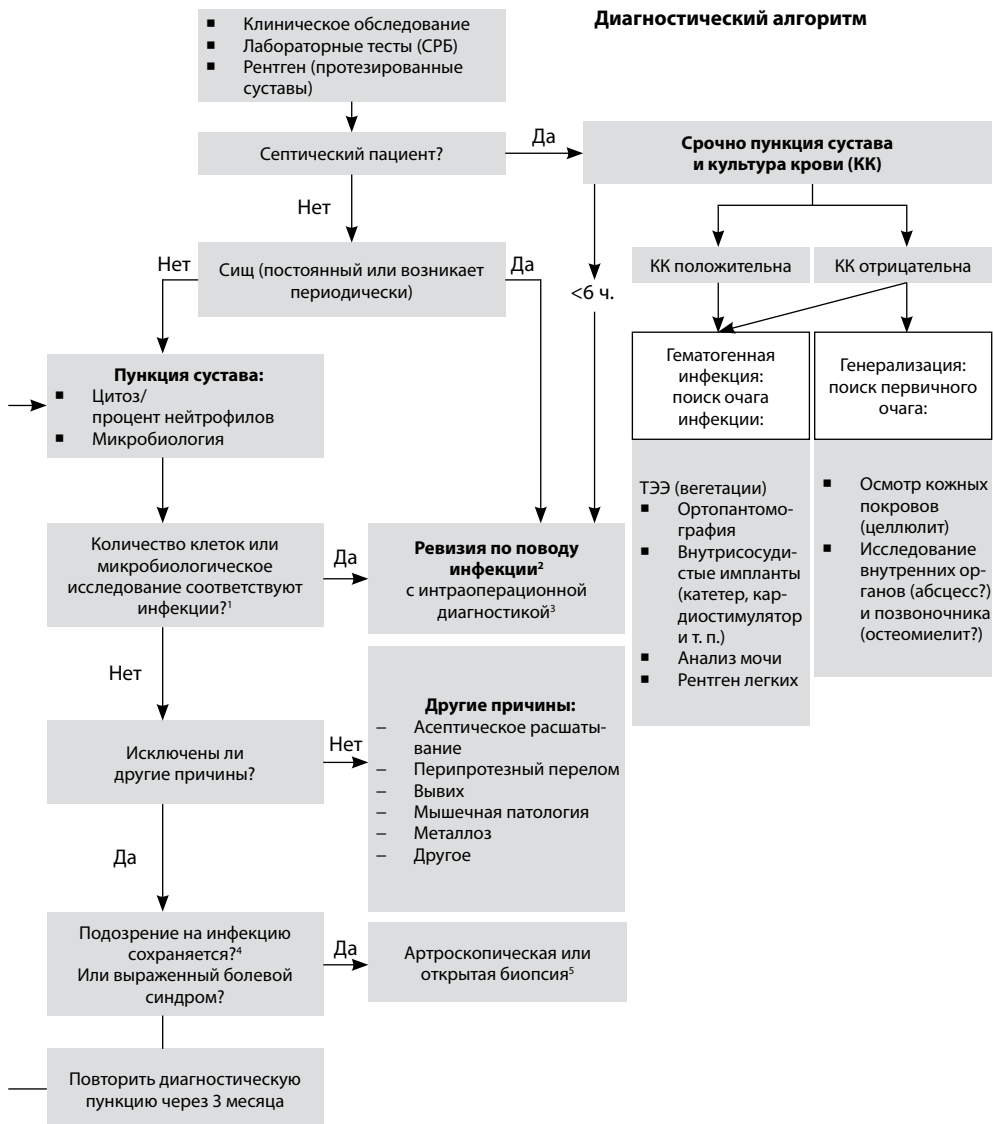
Ведущая роль *S. aureus* и *S. epidermidis* в этиологии ортопедической ППИ во многом обусловлена способностью быстро формировать многоуровневые микробные биопленки на поверхности искусственных имплантатов [8, 9]. Существование возбудителей в составе биопленок затрудняет диагностику ППИ и снижает эффективность антибактериальной терапии, в том числе препаратами, высокоактивными в отношении метициллин-резистентных стафилококков [10, 12, 13].

Подозрительными в отношении ППИ являются свищи или отделяемое из раны над эндопротезом; острое появление боли в области эндопротеза или любая хроническая боль в области эндопротеза в любом сроке после имплантации, особенно если отсутствовал безболевого период в первые несколько лет после установки эндопротеза или были проблемы с заживлением послеоперационной раны.

Особое внимание необходимо уделять тщательному сбору анамнеза и клиническому осмотру пациента. Необходимо выяснить: тип протеза, дату имплантации, предшествующие операции на суставе, были ли проблемы с заживлением раны после имплантации, инфекции других локализаций, клинические симптомы при обращении, аллергия на лекарственные препараты и непереносимость лекарств, сопутствующая патология; предшествующие и нынешние результаты микробиологических исследований пунктатов или биоптатов, предшествующую антибактериальную терапию ППИ, включая местную антибактериальную терапию.

**Таблица 1**  
**Определение ППИ**  
**Table 1**  
**Definition of PJI**

| Диагноз перипротезной инфекции подтверждается при наличии одного и более критериев |                                                                                                                         |                            |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|
| Тест                                                                               | Критерии                                                                                                                | Чувствительность           | Специфичность     |
| Клинические признаки                                                               | Свищ или видимое нагноение тканей вокруг протеза                                                                        | 20–30%                     | 100%              |
| Цитология синовиальной жидкости                                                    | >2000/мкл лейкоцитов или >70% нейтрофилов                                                                               | ≈90%                       | ≈95%              |
| Гистология                                                                         | Воспаление перипротезной ткани (≥23 нейтрофила в 10 полях зрения ×400)                                                  | 73%                        | 95%               |
| Микробиология                                                                      | Рост микроорганизмов в:<br>■ синовиальной жидкости или<br>■ ≥2 биоптатах или<br>■ санификационной жидкости (≥50 КОЭ/мл) | 45–75%<br>60–80%<br>80–90% | 95%<br>92%<br>95% |



Примечания: <sup>1</sup> цитоз >2000 мкл или >70% нейтрофилов; микробиология: для высоковирулентных микроорганизмов (*S. aureus*, *E. coli*) рост хотя бы в одном образце подтверждает инфекцию; для низковирулентных микроорганизмов (*S. epidermidis*, *P. acnes*) рост в двух и более образцах подтверждает инфекцию;

<sup>2</sup> согласно алгоритму лечения ППИ;

<sup>3</sup> цитоз и процентное содержание нейтрофилов, гистология, микробиология (включая соникацию);

<sup>4</sup> повышенный СРБ, в анамнезе продолжительное раневое отделяемое или ревизии после первичной операции, раннее расшатывание протеза;

<sup>5</sup> цитоз и процентное содержание нейтрофилов, гистология, микробиология.

**Рис. 1. Алгоритм диагностики ППИ. Руководство по диагностике и лечению PJI, PRO IMPLANT Foundation (версия 9, октябрь 2019)**

**Fig. 1. The algorithm for diagnosing PJI. Guide to the diagnosis and treatment of PJI, PRO IMPLANT Foundation (version 9, October 2019)**

Всем пациентам с подозрением на ППИ необходимо выполнить анализ на СОЭ или СРБ, если диагноз не очевиден клинически. Высокие цифры СОЭ и СРБ являются лучшей диагностической комбинацией по чувствительности и специфичности. Всем пациентам с подозрением на ППИ необходимо выполнить обычную рентгенографию. При подозрении на острую ППИ необходимо выполнить диагностический артроцентез, если диагноз не очевиден клинически, планируется операция и есть возможность безопасно отменить антибиотики. Артроцентез также показан пациентам с хронической болью, у которых получен повышенный уровень СОЭ или СРБ или есть клинические подозрения на ППИ.

При наличии имплантата любой выделенный микроорганизм может быть значим и должен быть идентифицирован, должно быть проведено тестирование на чувствительность к антибактериальным препаратам (табл. 1).

Ни один микроорганизм не должен считаться контаминацией до тех пор, пока не будут получены окончательные результаты исследования всех образцов.

Для наиболее точной диагностики ППИ требуется сочетание лабораторных, гистопатологических, микробиологических исследований и визуализации. В идеале инфекция диагностируется (или исключается) до операции, что позволяет спланировать наиболее подходящую стратегию лечения. Однако предоперационное выявление микробов не является необходимым для выбора типа хирургической ревизии, которая основывается на клинических и рентгенологических признаках [7] (рис. 1).

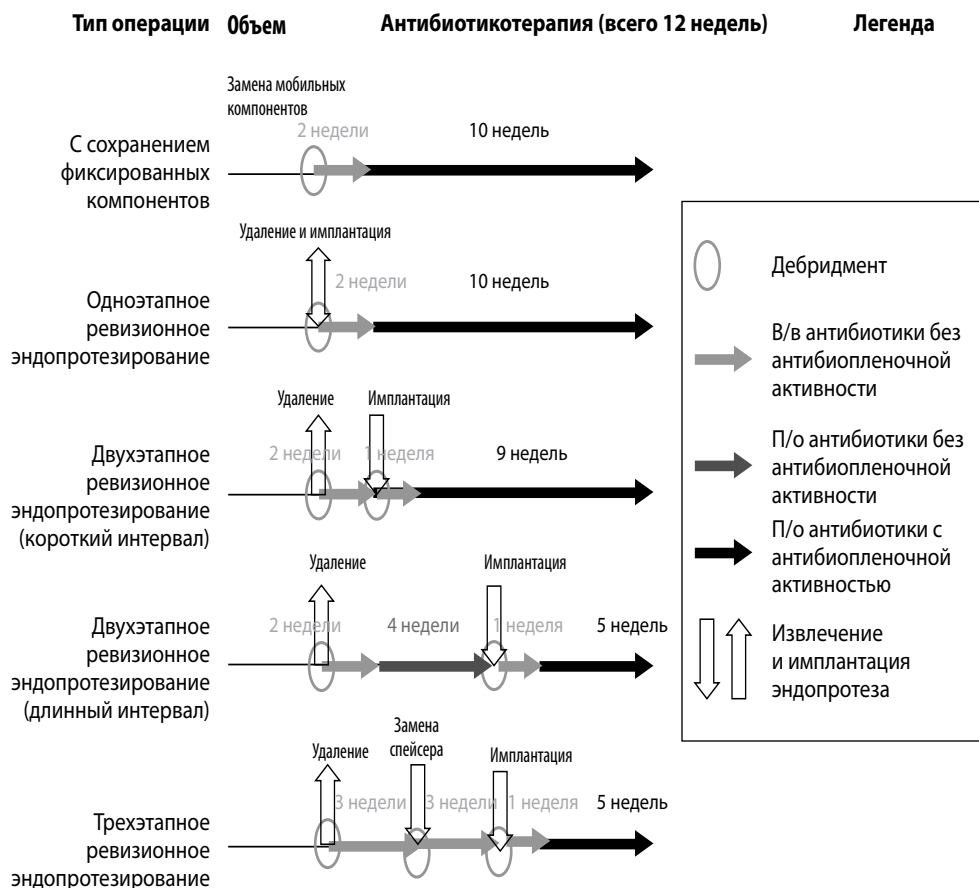
На сегодняшний день более рациональной представляется классификация, учитывающая современное представление о патогенезе инфекционного процесса, в основе которой лежит разделение ППИ на острую и хроническую (табл. 2).

При стабильных суставах и ранних послеоперационных инфекциях или острых гематогенных инфекциях с длительностью симптомов <3 недель рекомендована хирургическая обработка сустава (DAIR) и супрессивная антибактериальная терапия. Во время этой процедуры выполняется радикальная санация всех некротизированных тканей, синовэктомия, иссечение свищевых ходов и тщательное промывание большим количеством стерильного физиологического раствора (растворами антисептиков) в сочетании с заменой подвижных, легко заменяемых частей протеза. Артроскопическая санация и ирригация не рекомендуются, так как при этом результат хуже по сравнению с открытой хирургической ревизией. Для пациентов с интактными или лишь незначительными дефектами кости и мягких тканей, при отсутствии предыдущих ревизионных операций или лечения антибиотиками, активными в отношении биопленок, одностадийная замена является методом выбора (рис. 2).

**Таблица 2**  
**Классификация перипротезной инфекции по Zimmerli W.**  
**Table 2**  
**Classification of periprosthetic infection according to Zimmerli W.**

| Характеристики        |                                             | Тип перипротезной инфекции                                                                               |                                                                    |
|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|                       |                                             | Острая                                                                                                   | Хроническая                                                        |
| Патогенез             | Послеоперационная (<90 сут. после операции) | <4 недель после операции (ранняя)                                                                        | >4 недель после операции (отсроченная низковирулентная)            |
|                       | Гематогенная (>90 сут. после операции)      | <3 недель с момента манифестации симптомов                                                               | >3 недель с момента манифестации симптомов                         |
| Зрелость биопленки    |                                             | Незрелая                                                                                                 | Зрелая                                                             |
| Хирургическое лечение |                                             | Санация инфекционного очага с заменой всех мобильных и сохранением фиксированных компонентов эндопротеза | Полное удаление эндопротеза (одно-, двух- или многоэтапная замена) |

## Хирургические вмешательства



**Рис. 2. Обзор хирургических вмешательств при ППИ. Руководство по диагностике и лечению ППИ, PRO-IMPLANT Foundation (версия 9, октябрь 2019)**

**Fig. 2. Review of surgical interventions in PJI. Guidelines for the diagnosis and treatment of PJI, PRO-IMPLANT Foundation (version 9, October 2019)**

При многоэтапных ревизиях целью терапии в течение периода без протезирования является максимальное уменьшение (а не эрадикация) возбудителя, а также лечение инфекции мягких тканей и остеомиелита. Лечение антибиотиками продолжается до повторной имплантации. «Медикаментозные каникулы» и аспирация сустава перед повторной имплантацией больше не рекомендуются. В период отсутствия антибиотиков бактерии могут размножиться и вызывать рецидив после повторной имплантации. Зная, что новый протез имплантируется в потенциально инфицированную область, лечение антибиотиками продолжают после повторной имплантации еще в течение 6 недель (т. е. в общей сложности 12 недель после эксплантации), несмотря на отрицательные результаты интраоперационных посевов [18–22].

Если возбудитель растет в микробиологических образцах при приеме антибиотика во время повторной имплантации, курс лечения антибиотиками продлевается до 12 недель с даты

Таблица 3

**Эмпирическая антибактериальная терапия перипротезной инфекции (возбудитель не определен)**

Table 3

**Empirical antibacterial therapy of periprosthetic infection (pathogen not determined)**

| <b>Ранняя или поздняя перипротезная инфекция (менее 4 недель или более 4 недель от начала операции)</b>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Препарат выбора</b>                                                                                                                                                      | <b>Примечание</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ванкомицин в/в 15–20 мг/кг массы тела<br>2 р/сутки + пиперациллин-тазобактам в/в 4,5 г<br>каждые 6 часов                                                                    | Рассмотрите возможность приостановки приема антибиотиков до тех пор, пока не будет получена культура глубоких тканей у гемодинамически стабильных пациентов.<br>Продолжительность терапии 4–6 недель, в случаях сохраненного протеза показан длительный прием пероральных антимикробных препаратов |
| <b>При подозрении или подтвержденной грамотрицательной инфекции</b>                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ванкомицин в/в 15–20 мг/кг массы тела<br>2 р/сутки + цефепим в/в 2 г каждые 8 часов                                                                                         | Продолжительность терапии 4–6 недель, в случаях сохраненного протеза показан длительный прием пероральных антимикробных препаратов                                                                                                                                                                 |
| <b>При тяжелой аллергии на пенициллин</b>                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ванкомицин в/в 15–20 мг/кг массы тела<br>2 р/сутки + азтреонам в/в 2 г каждые 8 часов                                                                                       | Продолжительность терапии 4–6 недель, в случаях сохраненного протеза показан длительный прием пероральных антимикробных препаратов                                                                                                                                                                 |
| <b>При аллергии или непереносимости ванкомицина (не реакция на инфузию ванкомицина)</b>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Даптомицин в/в 6 мг/кг 1 р/сут<br>+ цефепим в/в 2 г каждые 8 часов<br>или<br>азтреонам в/в 2 г каждые 8 часов<br>или<br>пиперациллин-тазобактам в/в 4,5 г каждые<br>6 часов | Продолжительность терапии 4–6 недель, в случаях сохраненного протеза показан длительный прием пероральных антимикробных препаратов                                                                                                                                                                 |
| <b>При непереносимости ванкомицина (не реакция на инфузию ванкомицина) или аллергии</b>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Даптомицин в/в 6 мг/кг внутривенно ежедневно<br>1 р/сут<br>или<br>линезолид 600 мг перорально/внутривенно<br>каждые 12 часов                                                | Продолжительность терапии 4–6 недель, в случаях сохраненного протеза показан длительный прием пероральных антимикробных препаратов                                                                                                                                                                 |

повторной имплантации (эквивалентно одноэтапной ревизии). Если пациенты не являются кандидатами на хирургическое вмешательство, можно попытаться подавить размножение микроорганизмов в ране. Этот подход вряд ли излечит инфекцию, поэтому лечение антибиотиками часто длится пожизненно.

Для победы над имплант-ассоциированной инфекцией в ортопедии необходима качественная микробиологическая диагностика:

- высокий индекс подозрения при отборе пациентов для микробиологического обследования (пациентов группы риска);
- при отборе всех пациентов с ревизионными вмешательствами, включая «асептическую» нестабильность;
- правильный забор и транспортировка биологического материала для сохранения жизнеспособности аэробных и анаэробных микроорганизмов;

**Таблица 4**  
**Антибактериальная терапия в зависимости от вида возбудителя**  
**Table 4**  
**Antibacterial therapy depending on the type of pathogen**

| Стратегия санации и фиксации протеза                        | Препараты выбора                                                                                                                                                                                                                                 | Альтернативные препараты                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MSSA/MSSE                                                   | Цефазолин в/в 2 г 3 р/сут + рифампицин 300 мг перорально 2 р/сут 2–6 недель, затем цiproфлоксацин перорально 750 мг 2 р/сут или левофлоксацин перорально 750 мг 1 р/сут + рифампицин 300 мг перорально 2 р/сут 3–6 месяцев                       | Далтомицин в/в 6–8 мг/кг массы тела 1 р/сут или линезолид перорально или в/в 0,6 г 2 р/сут + рифампицин перорально 300 мг 2 р/сут |
| MRSA/MRSE                                                   | Ванкомицин в/в 15–20 мг/кг массы тела 2 р/сутки + рифампицин перорально 300 мг 2 р/сут 2–6 недель, затем цiproфлоксацин перорально 750 мг 2 р/сут или левофлоксацин перорально 750 мг 1 р/сут + рифампицин перорально 300 мг 2 р/сут 3–6 месяцев | Далтомицин в/в 6–8 мг/кг массы тела 1 р/сут или линезолид перорально или в/в 0,6 г 2 р/сут + рифампицин перорально 300 мг 2 р/сут |
| Streptococci                                                | Цефтриаксон в/в 2 г 1 р/сут 4–6 недель                                                                                                                                                                                                           | Ванкомицин в/в 15 мг/кг массы тела 2 р/сут                                                                                        |
| Enterococcus spp.                                           | Пенициллин-чувствительный энтерококк: ампициллин в/в, суточная доза 200 мг/кг массы тела, разделенная на 4 приема, 4–6 недель.<br>Пенициллин-резистентный энтерококк: ванкомицин в/в 15 мг/кг массы тела 2 р/сут 4–6 недель                      | Далтомицин в/в 6–8 мг/кг массы тела 1 р/сут или линезолид перорально или в/в 0,6 г 2 р/сут                                        |
| Cutibacterium (Propionibacterium) acnes                     | Цефтриаксон в/в 2 г 1 р/сут 4–6 недель                                                                                                                                                                                                           | Ванкомицин в/в 15 мг/кг массы тела 2 р/сут или клиндамицин перорально 300–450 мг 4 раза в день                                    |
| Грамотрицательные микроорганизмы семейства Enterobacterales | Эртапенем в/в 1 г 1 р/сут или цефтриаксон в/в 2 г 1 р/сут или цефепим в/в 2 г 2 р/сут 4–6 недель                                                                                                                                                 | Цiproфлоксацин 750 мг перорально 2 р/сут                                                                                          |
| Pseudomonas aeruginosa                                      | Цефепим в/в 2 г 2 р/сут 4–6 недель или меропенем в/в 1 г 3 р/сут                                                                                                                                                                                 | Цiproфлоксацин 750 мг перорально 2 р/сут или в/в 400 мг 3 р/сут                                                                   |
| Одноэтапное ревизионное эндопротезирование                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
| MSSA/MSSE или MRSA/MRSE                                     | См. режимы терапии, указанные выше                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |
| Другие указанные выше этиологические агенты                 | См. режимы терапии, указанные выше                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |
| Двухэтапное ревизионное эндопротезирование                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                   |
| MSSA/MSSE или MRSA/MRSE                                     | См. режимы терапии, указанные выше                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |
| Другие указанные выше этиологические агенты                 | См. режимы терапии, указанные выше                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                   |

- микробиологическая диагностика с учетом этиологии и патогенеза ППИ;
- точная идентификация микробных агентов и определение чувствительности к широкому спектру антибактериальных (в том числе антибиопленочных) и антифунгальных препаратов с определением МИК, когда это необходимо (ванкомицин!);
- при выборе препаратов для тестирования необходимо учитывать сопутствующую патологию конкретного пациента.

Только междисциплинарное сотрудничество ортопедов, микробиологов, инфекционистов поможет достигнуть положительных результатов при лечении ППИ.

Необходима разработка оптимальных протоколов микробиологического исследования для перипротезных инфекций суставов, отличных от протоколов инфекций в области хирургического вмешательства. Направления будущих исследований могут также включать передовые методы диагностики, а именно ПЦР-диагностику и секвенирование следующего поколения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tihlov R., Shubnyakov I., Kovalenko A. Data from the register of hip replacement of RSRI of TO n.a. R.R. Vreden for 2007–2012. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2013;3:167–190.
2. Lichstein P., Gehrke T., Lombardi A. One-stage vs two-stage exchange. *J. Arthroplasty*. 2014;29 (2 Suppl.):108–111.
3. Puhto A., Puhto T., Syrjala H. Short-course antibiotics for prosthetic joint infections treated with prosthesis retention. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012;18:1143–1148.
4. Lie S.A., Engesaeter L.B., Havelin L.I. Dependency issues in survival analyses of 55,782 primary hip replacements from 47,355 patients. *Stat Med.* 2004;23:3227–3240.
5. Zimmerli W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection. *J. Intern. Med.* 2014;276(2):111–119.
6. Li C., Renz N., Trampuz A. Management of periprosthetic joint infection. *Hip Pelvis*. 2018;30(2):139–146.
7. Krenn V., Morawietz L., Perino G. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract.* 2014;210:779–786.
8. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999;284:1318–1322.
9. Zimmerli W., Waldvogel F.A., Vaudaux P., Nydegger U.E. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis*. 1982;146:487–497.
10. Anderl J.N., Zahler J., Roe F., Stewart P.S. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47:1251–1256.
11. Gbejuade H.O., Lovering A.M., Webb J.C. The role of microbial biofilms in rosthetic joint infections. *Acta Orthop.* 2015;86:147–158.
12. Tai D.B.G., Patel R., Abdel M.P., Berbari E.F., Tande A.J. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a data-base study. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:255–9.
13. Kaplan S.S., Heine R.P., Simmons R.L. Defensins impair phagocytic killing byneutrophils in biomaterial-related infection. *Infect Immun.* 1999;67:1640–1645.
14. Corvec S., Portillo M.E., Pasticcini B.M., Borens O., Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*. 2012;35:923–934.
15. Kurtz S., Ong K., Lau E., Mowat F., Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:780–785.
16. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004;351:1645–1654.
17. Ong K.L., Kurtz S.M., Lau E., Bozic K.J., Berry D.J., Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty*. 2009;24:105–109.
18. Tan T.L., Kheir M.M., Rondon A.J. Determining the role and duration of the 'antibiotic holiday' period in periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2018;33:2976–2980.
19. Hansen E., Tetreault M., Zmstowski B. Outcome of one-stage cementless exchange for acute postoperative periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:3214–3222.
20. Burnett R.S., Aggarwal A., Givens S.A., McClure J.T., Morgan P.M., Barrack R.L. Prophylactic antibiotics do not affect cultures in the treatment of an infected TKA: a prospective trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468:127–134.
21. Bedenčič K., Kavčič M., Faganeli N. Does preoperative antimicrobial prophylaxis influence the diagnostic potential of periprosthetic tissues in hip or knee infections? *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474:258–264.
22. Della Valle C., Parvizi J., Bauer T.W. 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;93:1355–1357.