

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ БІОПЛІВКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ В ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА ОРТОПЕДІЇ. СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У статті проведений огляд сучасної літератури присвяченій інфекції в умовах біоплівки. Представлені вивчені відомості про структуру біоплівки, про механізми її дозрівання і руйнування, описаний феномен «кворум sensing». Основна частина роботи присвячена клінічним аспектам інфекційного процесу в ортопедії і травматології, оскільки в цій галузі застосовується велика кількість імплантів. У проаналізованій літературі немає єдиного підходу як до діагностики і лікування інфекції у формі біоплівки. Незважаючи на це, існує безліч методик боротьби з інфекційним процесом, які отримали широке застосування в клінічній практиці в багатьох країнах. Описані основні тенденції та напрямки в боротьбі із септичним процесом після імплантації, окреслено коло спірних і невивчених питань з цієї проблеми.

Ключові слова: біоплівка в ортопедії і травматології, інфекція при імплантації, спейсер, імплант-асоційована мікрофлора.

Біоплівка, біологічна плівка, бактеріальна плівка, мікробне співтовариство, biofilm, microbial community, bacterial film – саме такі назви форми існування більшості бактерій зустрічаються в публікаціях. Уява про особливу форму існування бактерій сформувалась в світі наприкінці двадцятого століття [1, 4, 5, 12]. Безперечно, що основним поштовхом, при вивченні цієї проблеми, був прогрес електронної мікроскопії, а поява таких пристроїв, як скануючий конфокальний мікроскоп, дозволило виявити біоплівки в їх природньому стані [10, 13, 14, 33]. Були вивчені мікробні співтовариства води, ґрунту, нафтопроводів, їжі та окремих локусів організму людини тощо [4, 5, 15, 34]. Виявлено, що в природі більшість процесів існує завдяки біологічним плівкам, які можуть бути різної форми – бляшки або плівки з виростами, різної товщини – від нанометрів до десятків сантиметрів [12, 13]. Сучасні біотехнології дозволили успішно використовувати співтовариства мікроорганізмів для виконання певних функцій. Це актуально у виробництві харчових продуктів, ліків, утилізації різного роду відходів, очистці води. Багаторічний досвід довів збільшення ефективності роботи мікроорганізмів саме при біоплівковій організації існування [2].

Спочатку були виявлені та описані подібні форми співіснування мікробів у навколишньому середовищі, в подальшому дослідження виявили відповідні форми, що мешкають в тілі людини. Виявилось, що мікроби, по-перше, вважають за краще жити, будучи прикріпленими до твердої

поверхні, ніж вільно плавати, у рідинному середовищі [12, 13, 14].

В літературі існує багато визначень поняття «біоплівка», але найбільш точне та ємне, на нашу думку, яке може бути застосоване в медицині, наступне – мікробне співтовариство, що складається з клітин, які прикріплені до поверхні або один до одного, укладені в матрикс синтезованих ними позаклітинних полімерних речовин, і демонструють зміну фенотипу, що виражається у зміні параметрів росту та експресії специфічних генів [9].

В структурі біоплівки розрізняють 2 форми існування бактерій: планктонна – вільно переміщується в рідкому середовищі (free-floating planktonic cells), і мукоїдна (mucoid cells) – статичний стан в тривимірному матриксі, який складається з екстрацелюлярної полімерної субстанції, що виробляється бактеріями. Мікроколонії займають приблизно 15% від загальної маси плівки. Екстрацелюлярний матрикс складається з екзополісахаридів, які виділяють мікроби, та виконує функції життєдіяльності. Також матрикс несе функцію захисту мікроорганізмів від дії зовнішніх факторів, до яких відносяться наші спроби їх знищення. Крізь біоплівку проходять водні канали, які приносять поживні речовини та вимивають продукти життєдіяльності. За допомогою матриксу біоплівка, як клеєм, щільно фіксується до поверхонь. Така структура дає можливість прискорити обмін генетичною інформацією. Відповідно, утворення резистентних штамів мікроорганізмів відбувається значно швидше ніж у організмів в формі планктону [9, 11, 29].

В літературі виділяють наступні стадії утворення біоплівки: первинне прикріплення, незворотне прикріплення, дозрівання, повної зрілості та розповсюдження. На думку ряду авторів первинна адгезія зворотня та залежить від багатьох факторів, в тому числі фізичних та хімічних. В другій стадії проходить не тільки незворотня фіксація до поверхні, але й можлива коагрегація мікроорганізмів з іншими видами, причому адгезія одного виду може створити умови для прикріплення інших [12, 13, 14, 25]. При незворотньому прикріпленні бактерій починається процес дозрівання біоплівки. У випадку інфікування імпланту, лише на цьому етапі починається

реакція макроорганізму у вигляді синтезу білків відповіді [7, 23, 28]. Коли біоплівка досягає критичної маси, вона починає виробляти планктонні клітини даного мікроорганізму, які вільно колонізують інші поверхні [7, 12].

Наведені стадії це складний процес, в ході якого населення «мікробного міста» стає більш численним та й більш захищеним, ніж поодиноці. Мешканці цього «міста» обирають собі сусідів та виділяють речовини, які запобігають втручанням інших «пришельців» в готову плівку. Утворення плівки контролюється десятками генів, причому в клітинах на поверхні та в глибоких шарах плівки набір генів може бути різний [2, 10, 35]. Тому деякі дослідники відмічають подібність даної організації до пухлинних утворень [12, 15].

Одним з основних феноменів, який вивчається багатьма сучасними дослідниками біоплівки, є «quorum sensing» – «відчуття кворуму». Це механізм, за допомогою якого відбувається дозрівання та руйнування біоплівки. Даний механізм реалізується на рівні експресії генів, які відповідають за синтез сигнальних молекул. При низькій щільності бактеріальних клітин концентрація аутоіндуктора недостатня для активації специфічного R-білка. Відповідно і транскрипція гена вірулентності, і синтез фактора вірулентності будуть залишатися на низькому рівні. При збільшенні щільності бактеріальної культури кількість ауто-індуктора збільшується і, нарешті, досягає критичної величини, достатньої для активації R-білка. У результаті експресія генів вірулентності може збільшитися в тисячі разів. Таким чином, біологічний сенс феномена – у координації синтезу метаболітів і факторів вірулентності тільки при досягненні мікробною популяцією певного рівня щільності [2, 8]. Відомий механізм, але у жодного з умовно-патогенних мікроорганізмів, збудників гнійно-запальних процесів у людини, до цих пір не розшифрована хімічна структура більшості сигнальних молекул, а відповідно й «мова» міжклітинних сигналів поки не відома. Саме тому в спеціальній літературі дослідники образно застосовують терміни «п'ята тканина» або «невидимий орган», по відношенню до мікробного співтовариства організму людини [14, 15].

Прикладом функціонування мікробів у консорціумі в організмі може бути: плівка на слизових оболонках, флора кишечника, нашарування на зубах та інше. За деякими оцінками, в загальній кількості в організмі людини нараховується близько 10¹⁴ видів мікроорганізмів, організованих в подібні співтовариства. Така форма існування забезпечує фізіологічну та функціональну стабільність, що є перевагою при конкурентному вижи-

ванні в екологічній ніші [4, 5, 6]. Специфічна перевага такої організації полягає в забезпеченні гомеостазу органів, функціонування яких залежить від мікробів, які їх населяють. Але це має й негативний бік – таким співтовариством важко керувати, відповідно й лікувати захворювання викликані змінами в співтоваристві. Дисбаланс ендо-і екзогенних факторів (масивна антибактеріальна терапія, імунodefіцитний стан) може сприяти перетворенню сприятливої форми в патогенну [1, 13].

Згідно з останніми дослідженнями приблизно 80% інфекцій утворюють біоплівку, а лікування цієї інфекції в США складає більш ніж біліон доларів щорічно [14, 28]. Біофільм лежить в основі багатьох затяжних і хронічних бактеріальних інфекцій: первинних інфекційних ендокардитів (*Str. viridans*), хронічних остеомиєлітів (комбінації аеробів і анаеробів), отитів, синуситів (*St. aureus*, *Haemophilus influenzae*), кишкових та інтраабдомінальних інфекцій (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*), інфекцій біліарного тракту, сечостатевого тракту, інфекції шкіри, кон'юнктиви ока (Group A streptococci), а також інфекцій, пов'язаних з використанням інструментарію, що імплантуються, медичних апаратів і устаткування: катетерів венозних (центральных, периферичних) і сечовивідних, контактних лінз, ендотрахеальних трубок, протезів, апаратури для перитонеального діалізу, небулайзери, флатери та інші. Саме хронічний процес є сприятливим для існування біоплівки – індукуючи неефективну запальну відповідь біоплівка захищає мікроорганізми, які її утворюють, та посилює продукцію ексудату, який є джерелом харчування та захисним агентом [8, 12].

Про невизначеність ключових аспектів проблеми біоплівок свідчать багато чисельні сучасні дослідження в хірургічних спеціальностях медичної науки [4, 5, 16]. Особливим питанням є дослідження мікробних співтовариств в травматології та ортопедії, як галузі, в якій широко застосовуються масивні імпланти та кількість післяопераційних інфекційних ускладнень доходить до 10% [17, 19, 24]. Саме питанню біоплівки присвячені основні публікації європейських та американських фахівців з кістково-гнійної хірургії. Так на щорічному Європейському Конгресі з інфекції кісток та суглобів (EJIS), останні 5 років, окрема сесія присвячена дослідженням мікробних співтовариств. Але не зважаючи на високу актуальність даної проблеми в світі, більшість аспектів залишається невирішеними [17, 28, 36].

На даний час доведено, що біоплівка на імпланті формується від 2 до 10 днів. Тобто при перших ознаках запального процесу необхідно поча-

ти адекватне лікування інфекції [19, 22, 26]. Невчасний початок боротьби з мікробами призводить до утворення плівки та неефективності заходів. Саме тому основним є детекція патогенних мікроорганізмів або рання діагностика процесу. Незважаючи на досить суттєві дослідження присвячені цій проблемі немає діагностичних тестів які би стовідсотково свідчили про наявність або відсутність біоплівки навколо імпланту, визначали би вид або інші властивості патогенного мікроорганізму [11, 19, 22].

Але в літературі наведені деякі лабораторні тести, які з певною достовірністю дають можливість клініцисту запідозрити початок запалення при участі плівко утворюючих мікроорганізмів. Таким є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Його специфічність в окремих випадках складає до 49%. За допомогою ПЛР можливо визначити *icaA* та *icaD* гени – гени вірулентності мікроорганізмів плівки. Для цього необхідно провести дослідження рідини яка оточує імплантат [12]. А при проведенні даного дослідження в динаміці оцінити ефективність антибактеріальної терапії. Імунофлуорисцентна мікроскопія має специфічність до 63% [12, 15, 28]. Метод заснований на взаємодії специфічних антитіл і мічених антитіл, з поверхневим антигеном збудника (обов'язкові умови – асептичні, анаеробні умови та ультразвукова обробка матеріалу [1, 4]. На даний час основним методом, який достовірно свідчить про стадію процесу утворення мікробної плівки на імпланті є електронна мікроскопія (світова, люмінісцентна, растрова або конфокальна), але застосування цього методу в клінічній практиці в переважній більшості випадків обмежене [10, 13, 14, 33]. Відсутність адекватних ранніх діагностичних методів спонукає лікарів до призначення емпіричної терапії, яка не тільки не є ефективною, але й призводить до збільшення маси біоплівки та удосконалення її захисних властивостей, виникнення резистентних штамів мікроорганізмів [1, 24].

Спеціалістами з матеріалознавства та мікробіологами розробляються нові матеріали для виготовлення фіксаторів в ортопедії, змінюється структура та властивості поверхонь цих імплантів, але мікроорганізми пристосовуються до створення співтовариства в різних умовах [16, 19, 23, 28]. Так при порівнянні деяких матеріалів визначено, що біоплівка швидше утворюється на сталевих поверхнях, а гірше руйнується на титанових [28]. Дослідження бактеріальної адгезії з лабораторними штамми бактерій, деякі з яких були тисячі разів пересіяні та втратили здатність прикріплюватись до поверхонь, показали, що висока гладкість поверхні

дозволяє знизити бактеріальну колонізацію. Подальші дослідження з «дикими» бактеріальними штамми показали, що гладкі поверхні колонізуються так же легко, як і пористі, доводячи тим самим, що фізичні характеристики поверхонь мають невелике значення [7, 22]. Незважаючи навіть на цей факт вдосконалення імплантів йде по шляху підвищення якості шліфування поверхні [34].

В літературі також наведений факт, що первинна адгезія *Staphylococcus epidermidis* до поліетиленових дисків збільшується в присутності прикріплених до їх поверхонь тромбоцитів та зменшується при наявності на них адсорбованих білків, при порівнянні з інтактним (не покритим) поліетиленом [34]. Інші дослідники показали, що адгезія коагулазо-негативних стафілококів на поліметилметакрилаті збільшується, якщо його поверхня вкрита різними білками плазми, включаючи фібрoneктин. В той же час описують, що фібрoneктин може знижувати адгезію *S. epidermidis* до вкритих ним пластмасових поверхонь [30, 34, 37]. Тобто питання відповідності та закономірності виникнення біоплівки на певних матеріалах в літературі також залишається дискусійним, але йому присвячена значна частина експериментальних робіт не тільки в медичній, але й в інших галузях науки стані [7, 12, 17, 34].

При відсутності стандартизованих методів детекції, діагностики, певна річ і лікування інфекційного агента в складі плівки є проблемою. Більшість із запропонованих методів дії на біоплівку є експериментальними, тому не завжди їх можливо застосувати в клінічній практиці. Так доведена руйнуюча дія на зв'язки між мікробами високої температури, електричних полів низької напруги, деяких високо токсичних для організму людини хімічних сполук [16, 20]. Як експериментально, так і при деяких патологічних станах, виявлено вплив на мікробні співтовариства ультразвуку – визначено, що при тривалій його дії втрачаються зв'язки між деякими структурами плівки. Даний процес доведений багатьма вченими, але до цього часу не набув клінічного застосування [1, 12, 22, 31].

В любому випадку, всі результати свідчать про необхідність застосування комплексної стратегії дії на біоплівку [7, 12, 24]. Хірургічний метод обов'язковий і направлений на висічення або механічне очищення вогнища, це призводить до зниження маси біоплівки, сприяє руйнуванню зв'язків між бактеріями та відкриттю каналів [14, 32, 27, 36]. Однак немає явних критеріїв візуалізації патологічних тканин під час хірургічних втручань, що, на жаль, часто призводить до нерациональності та рецидиву [17, 27].

Дотепер значне клінічне значення в лікуванні інфекції в ортопедії надається застосуванню ензимів, загальній та місцевій антибактеріальній терапії [1, 7, 18, 21,]. Останні дослідження в хіміотерапії показують, що в більшості випадків, парентеральної терапії недостатньо для адекватної дії на флору організовану в співтовариство. Стандартні дозування антибіотиків, які зазвичай ефективно знищують чутливі планктонні бактерії вирощені в лабораторії, можуть мати слабку антимікробну дію, або бути взагалі неефективними по відношенню до того ж типу бактерій в біоплівці виділених з рани [7, 32]. Тому для руйнуючої направленої дії на біоплівки необхідно застосування місцевої антибіотико терапії. Для цього останнє десятиліття в імплантології використовують матеріали насичені антибактеріальними препаратами. Такі лікувально-профілактичні заходи застосовуються і в ортопедії та травматології [22, 24]. В якості систем локальної доставки антибіотика використовуються: акриловий кістковий цемент, ауто або ало- кісткові трансплантати, біодеградуєчі системи на основі кісткового цементу, полімерів, солі кальцію, імпланти з покриттям, насоси для вливання [24, 37].

На даний час в клінічній практиці найбільшого застосування набули антибіотико імпрігновані кісткові цементы (ALBC – Antibiotic-Loaded Bone Cement). З цього приводу проведені масштабні дослідження, виявлені цементы, з яких найбільш легко елює антибіотик, визначені оптимальні розміри пор в матеріалах, описані можливості та способи змішування компонентів, проведені дослідження щодо застосованих антибіотиків [17, 22]. Експериментально, клінічно, лабораторно та статистично доведено, що застосуванням ALBC досягається високий рівень концентрації препарату в патологічному вогнищі, порівняно з системним використанням [22, 32].

Розроблена велика кількість варіантів застосування кісткового цементу з антибіотиком. Найбільш часто, при виникненні інфекції після травматологічних або ортопедичних операцій, використовуються цементні гранули, ланцюг у вигляді цементного намиста на нитці або дроті. В деяких країнах такі імпланти ліцензовані та виробляються промисловістю, але в більшості вітчизняних та закордонних клінік цементні кульки виготовляють експрес методом, з додаванням антибіотику за визначеною чутливістю [16, 17, 32]. Цементні болванки або медулярні штифти виготовляються, як у вигляді монолітного цементного імпланту, так і у вигляді металевого стержня з антибіотико-цементною мантією; застосовуються переважно при нагноєннях після ендопротезування

або при інфекційних ускладненнях після інтрамедулярного остеосинтезу [17]. Більшого застосування при нагноєннях після ендопротезування суглобів отримали артикулюючі спейсери, або цемент з антибіотиком у вигляді компонентів ендопротеза. Перевагою даних імплантів є те, що крім боротьби з інфекцією, заповнюється «мертвий простір» в суглобі та зберігаються рухи [32]. В даному випадку альтернативою стандартним спейсерам стало використання тільки що видаленого компонента ендопротеза, стерилізованого під час втручання та знов імплантованого з антибіотик-цементним покриттям. При застосуванні артикулюючих спейсерів зберігаються гарні умови для проведення повторного ендопротезування стані [12, 30, 31, 32].

Крім кісткового цементу, на даний час на ринку представлені матеріали у вигляді гранул трикальцифасфату, остеоопатиту, колагену з різними антибактеріальними препаратами [4, 23, 27]. Але застосування всіх перерахованих способів локального депо антибіотиків, крім досягнення бактерицидної або бактериостатичної дії, має свої недоліки. Вони пришвидшують виникнення резистентності флори, токсично діють на макроорганізм, викликають алергічні реакції. При застосуванні, навіть сертифікованих, спейсерів, лікарі стикаються з такими ускладненнями, як: міграція, злам, звих та, навіть, нагноєння тимчасового імпланту [17, 27]. Крім того, застосування антибактеріальних препаратів у кістковому цементі та їх дозування строго регламентовано. Більшість з антибіотиків є термонестабільними тому імпрігнація ними взагалі неможлива. Саме тому біля 30% ортопедів критично відносяться до застосування локальної антибактеріальної терапії в будь-якому вигляді. Їх переконлива позиція ґрунтується на позитивних результатах альтернативного лікування або на негативному клінічному досвіді використання спейсерів [17, 32, 37].

Зазвичай ліквідувати прояви гнійного процесу, ніхто не в змозі запевнити, що результат є стійким та рецидивів не буде. Біоплівка може відновитись в цій самій зоні із залишених, або знов потрапивших до організму планктонних форм бактерій. Тому існують загальні емпіричні попереджувальні принципи: поверхнево активні розчини для очистки ран, тривала антибактеріальна терапія для знищення планктонних форм спеціальні перев'язувальні матеріали з покриттям [11, 18, 22]. Однак до сьогодні не визначено: які саме антимікробні заходи необхідно застосовувати в першу чергу, як конкретизувати момент звільнення рани від біоплівки, який ступінь ризику рецидиву в тому чи іншому випадку та від яких факторів це залежить.

Таким чином, проблема біоплівкової інфекції, як в ортопедії та травматології, так і в інших галузях, є актуальною. Але досить велика кількість аспектів цієї проблеми є невирішеною. Незважаючи на значні інвестиції, у всьому світі, в розробку нових підходів боротьби з патогенною мікрофлорою, на жаль, до цих пір, не існує можливості поставити крапку в цьому питанні. Саме тому, розуміння основних положень даної проблеми є необхідним не тільки для ортопедів-травматологів, а й для всіх практикуючих лікарів.

Перелік посилань

1. Бідненко С. І., Лютко О. Б. Біоплівкова інфекція, сучасний стан проблеми в аспекті травматології та ортопедії (огляд літератури) // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2012. - N 2. - С.68-73.
2. Мавров И.И. Васильченко В.Н., Белозоров А.П. Биопленки и Quorum sensing у микроорганизмов. Роль феномена Quorum sensing в регуляции формирования биопленок у грибов рода *Candida*. // Дерматология та венерология. -Харків. - 2008, - N2.-С.19-24.
3. Розкладка А.І., Могилівська Н.М. Вплив бактеріальних біоплівок на перебіг запальних захворювань середнього вуха та антибактеріальну терапію. // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. - 2007. - N 4.-С.57-63.
4. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса.// Травматология и ортопедия России. - 2011. N 3. - С.119-125.
5. Белобородова Н.В., Байрамов И. Т. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии// Антибиотики и химиотерапия, 2008. - Т. - 53, - N 11/12.- С.44-59.
6. Бухарин О.В., Сгибнев А. В. Влияние активных форм кислорода на адгезивные характеристики и продукцию биопленок бактериями. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2012. - № 3.-С.70-73.
7. Петрова Н. В. [и др.] Критерии выбора антибактериальных препаратов для профилактики и лечения имплант-ассоциированных инфекций протезированных суставов // Антибиотики и химиотерапия.- 2012. -.Т. 57.- № 3/4.-С.45-49.
8. Шагинян И.А., Данилина Г.А., Чернуха М.Ю и др. Формирование биопленок клиническими штаммами бактерий комплекса *Burkholderia* серасиа в зависимости от их фенотипических и генотипических характеристик// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. -М., 2007, - №1.-С.3-9.
9. An Y H, Friedman R J. Laboratory methods for studies of bacterial adhesion. *J Microbiol Methods* 1997; 30: 141-52.
10. Arnold J W, Bailey G W. Surface finishes on stainless steel reduce bacterial attachment and early biofilm formation: Scanning electron and atomic force microscopy study. *Poult Sci* 2000; 79 (12): 1839-45.
11. Bayston R, Ashraf W, Barker-Davies R, Tucker E, Clement R, Clayton J, Freeman B J C, Nuradeen B. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* on biomaterial *in vitro* and *in vivo*: impact on diagnosis and treatment. *J Biomed Mater Res A* 2007; 81 (3): 705-9.
12. Costerton JW. 2007. *The Biofilm Primer*. Springer, Hiedelberg. Pp 1- 200, 67 figures, First in a 20 book series on biofilms.
13. Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM (1995) Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol* 49:711-745.
14. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP (1999) Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 284:1318-1322.
15. Christensen G D, Simpson W A, Anglen J O, Gainor B J. Methods for evaluating attached bacteria and biofilms. An overview. In: *Handbook of bacterial adhesion. Principles, methods and application*. (Eds. An YH, Friedman RJ). Humana Press Inc. Totowa, New Jersey 2000; 213-33.
16. Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martin-de-Hijas N Z, Kinnari T J, Fernandez-Roblas R. Evaluation of quantitative analysis of cultures from sonicated retrieved orthopedic implants in diagnosis of orthopedic infection. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (2): 488-92.
17. Furnes O, Havelin L I, Espehaug B, Steindal K, Sores T. Report 2007. *The Norwegian Arthroplasty Register*. Bergen 2007.
18. Gristina A G, Costerton J W. Bacterial adherence to biomaterials and tissue the significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg (Am)* 1985; 67 (2): 264-73.
19. Khardori N, Yassien M. Biofilms in Device-Related Infections. *J Ind Microbiol* 1995; 15 (3): 141-7.
20. Kobayashi N, Bauer T W, Tuohy M J, Fujishiro T, Procop G W. Brief ultra-sonication improves detection of biofilm-formative bacteria around a metal implant. *Clin Orthop* 2007; (457): 210-3.
21. Lentino J R. Prosthetic joint infections: Bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (9): 1157-61.
22. Mombelli A. *In vitro* models of biological responses to implant microbiological models. *Adv Dent Res* 1999; (13): 67-72.
23. Neut D, van Horn J R, van Kooten T G, van der Mei H C, Busscher H J. Detection of biomaterial-associated infections in orthopaedic joint implants. *Clin Orthop* 2003; (413): 261-8.
24. Nguyen L L, Nelson C L, Saccente M, Smeltzer M S, Wassell D L, McLaren S G. Detecting bacterial colonization of implanted orthopaedic devices by ultrasonication. *Clin Orthop* 2002; (403): 29-37.
25. Oga M, Arizono T, Sugioka Y. Bacterial adherence to bioinert and bioactive materials studied *in vitro*. *Acta Orthop Scand* 1993; 64 (3): 273-6.
26. Oliveira M, Nunes S F, Carneiro C, Bexiga R, Bernardo F, Vilela C L. Time course of biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* mastitis isolates. *Vet Microbiol* 2007; 124 (1-2): 187-91.
27. Pandey R, Berendt A R, Athanasou N A. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120 (10): 570-4.
28. 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; 887: 943-8.
29. Shapiro I. M., Hickok N.J., Parvizi J., Stewart S. Molecular engineering of an orthopaedic implant from bench to bedside.// *Euro pean Cells and Materials*. - Vol.-23. 2012. - P. 362-370.
30. Sissons C H, Wong L, An Y H. Laboratory culture and analysis of microbial biofilms. In: *Handbook of bacterial adhesion. Principles, methods and application*. (Eds. An Y H, Friedman R J). Humana Press Inc. Totowa, New Jersey 2000: 133-69.
31. Trampuz A, Osmond R, Hanssen A D, Steckelberg J M,

- Patel R. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. Clin Orthop 2003; (439): 69-88.
31. Trampuz A, Piper K E, Jacobson M J, Hanssen A D, Unni K K, Osmon D R, Mandrekar J N, Cockerill F R, Steckelberg J M, Greenleaf J F, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. N Engl J Med 2007; 357 (7): 654-63.
 32. 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): 512-23.
 33. Tunney M M, Patrick S, Curran M D, Ramage G, Hanna D, Nixon J R, Gorman S P, Davis R I, Anderson N. Detection of prosthetic hip infection after revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S RNA gene. J Clin Microbiol 1999; 37 (10): 3281-90.
 34. Vander Borden A J, Vander Mei H C, Busscher H J. Electric current-induced detachment of Staphylococcus epidermidis biofilms from surgical stainless steel. Appl Environ Microbiol 2004; 70 (11): 6871-4.
 35. Vandecasteele S J, Peetermans W E, Merckx R, Van Eldere J. Expression of biofilm-associated genes in staphylococcus epidermidis during in vitro and in vivo foreign body infections. J Infect Dis 2003; 188 (5): 730-7.
 36. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. Propionibacterium acnes: an agent of prosthetic joint infection and colonization. J Infect 2007; 55 (2): 119-24.
 37. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P E. Current concepts: Prosthetic-joint infections. N Engl J Med 2004; 351 (16): 1645-54.

М.П. Грицай, Г.Б. Колов

Клинические аспекты биопленочной инфекции в травматологии и ортопедии, современное состояние проблемы (обзор литературы)

В статье проведен обзор современной литературы

посвященной инфекции в условиях биопленки. Представлены изученные сведения о структуре биопленки, о механизмах ее созревания и разрушения, описан феномен «quorum sensing». Основная часть работы посвящена клиническим аспектам инфекционного процесса в ортопедии и травматологии, так как в этой отрасли применяется большое количество имплантов. В проанализированной литературе нет единого подхода как к диагностике так и лечению инфекции в форме биопленки. Несмотря на это, существует множество методик борьбы с инфекционным процессом, которые получили широкое применение в клинической практике во многих странах. Описаны основные тенденции и направления в борьбе с септическим процессом после имплантации, очерчен круг спорных и неизученных вопросов по этой проблеме.

Ключевые слова: биопленка в ортопедии и травматологии, инфекция при имплантации, спейсер, имплант-ассоциированная микрофлора.

M. Grytsay, G. Kolov

Clinical aspects biofilm infection in traumatology and orthopedics. The current state of the problem (examination literature)

In this article conducted a review of modern literature dedicated infection in biofilm conditions. Are studied detail biofilm structure, about the mechanisms maturation and destruction described phenomenon «quorum sensing». The basic part of work devoted clinical aspects of infectious process in Orthopedics and Traumatology, so in this industry applied a large number implants. In analyzed literature no uniform approach so diagnosis of infection and treatment in form biofilm. Despite this is, exists a multitude of methods of combating infectious process, that received a broad application in practice for many countries clinical. Described main trends and directions in fighting the septic process after implantation, outlined circle controversial and unexplored of questions on this problem.

Key words: biofilm in orthopedic and traumatology, infection in implantation, spacer, implant associated flora