Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Учебно-методическое пособие

Караганда 2020

УДК
ББК
Т

Рекомендовано к изданию Сенатом
НАО «Медицинский университет Караганда»
(Протокол №2 от 11 сентября 2020 г.)

Рецензенты

Дюсупов А.З. - д.м.н., профессор кафедры неотложной медицины
НАО «Медицинский университет Семей»
Сайлауулы Г.С. - к.м.н. заведующий отделением сочетанной
травмы РГП на ПХВ «Городской больницы №1»

Т **Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А.**
Современные подходы в лечении хронического остеомиелита: учебно-методическое пособие – Караганда: ТОО «Tengri ltd», 2020. – 100 с.

ISBN

Учебно-методическое пособие посвящено актуальной проблеме травматологии и ортопедии – лечению хронического остеомиелита. В ней представлены традиционные и современные методы оперативного лечения хронического остеомиелита костей, определены их преимущества и недостатки. Авторами представлена полная классификация остеомиелита. Наглядные рисунки помогают лучше усвоить материал. Для проверки и закрепления знаний в данном пособии имеются тестовые задания и ситуационные задачи. Данное учебно-методическое пособие предназначено для студентов, врачей интернов, резидентов, практических работников медицинских учреждений.

УДК
ББК

ISBN

© Тулеубаев Б.Е.,Сагинова Д.А.,2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных сокращений....4
Введение....5
Определение и классификация остеомиелита....8
Хронический остеомиелит: этиология
и патофизиология развития заболевания....14
Основные клинические проявления
и осложнения хронического остеомиелита....21
Современные методы диагностики
хронического остеомиелита....25
Задачи и современные принципы лечения
хронического остеомиелита....34
Антибиотикотерапия и проблема
антибиотикорезистентности....41
Хирургическое лечение
хронического остеомиелита....46
Локальный транспорт антибиотиков.
Применение остеозаменяющего материала
в лечении хронического остеомиелита....50
Заключение....61
Вопросы тестового контроля....65
Ситуационные задачи....70
Эталоны ответов....71
Литература....72

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДКМ –	деминерализованный костный матрикс
ДТП–	дорожно-транспортное происшествие
КТ –	компьютерная томография
МПК –	минимальная подавляющая концентрация
МОС–	металлоостеосинтез
МРТ–	магниторезонансная томография
НФГОБ –	неферментирующие грамотрицательные бактерии
ПММА –	полиметилметакрилат
ОЦТО –	Областной центр травматологии и ортопедии
ППИ –	перипротезная инфекция
ПЭТФ –	позитронно-эмиссионной томографии
СОЭ –	скорость оседания эритроцитов
УЗИ –	ультразвуковое исследоваие
ХО –	хронический остеомиелит
ХПО –	хронический посттравматический остеомиелит
ЭОП –	электрооптический преобразователь
IM-канал –	интрамедуллярный канал
MRSA –	метициллин резистентный золотистый стафилококк
MRSE –	метициллин резистентный эпидермальный стафилококк
MSCRMM –	(Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) – микробные поверхностные компоненты, распознающие адгезивные молекулы матрикса
PLGA –	поли (D, L) -lactide-co-гликолида
SCG –	(Squamous cell carcinoma) – плоскоклеточной карциномы

ВВЕДЕНИЕ

Одной из неразрешенных проблем травматологии и ортопедии является хронический остеомиелит. Остеомиелит - это древнее заболевание, которое существует в течение последних 250 миллионов лет, и впервые было описано Гиппократом [1]. Это прогрессирующий воспалительный процесс, вызываемый патогенами, приводящий к разрушению костей и образованию секвестра [2,3]. При этом инфекционный процесс может ограничиваться костью или может распространяться в костный мозг, надкостницу и окружающие мягкие ткани [2,4].

Постоянно растущий травматизм, прирост количества хирургических вмешательств, безусловно ведет к увеличению заболеваемости хроническим остеомиелитом. Его частота варьирует, и при артропластических операциях составляет от 1-2% до 20%, а по некоторым данным при лечении III типа открытых переломов до 55%. Несмотря на применение современных противомикробных препаратов, частота неудовлетворительных результатов достигает 40-50%.

Хронический остеомиелит может проявляться как рецидивирующее или перемежающееся заболевание. Симптомы и длительность их проявления могут значительно отличаться в каждом случае, в то время как периоды ремиссии также могут иметь различную продолжительность. Частота рецидивов после явно «успешного» лечения остается высокой, что усложняет ведение пациента для лечащего врача [5]. Предполагаемая «ремиссия» может рассматриваться только после 12 месяцев бессимптомного наблюдения, в то время как об «излечении» от этой болезни сказать с уверенностью никогда нельзя.

В последнее время увеличивается количество микробных организмов, вызывающих остеомиелит, многие из которых способны образовывать защитную биопленку от макро организма и антибиотиков, это затрудняет, а порой

делает тщетным проводимое лечение. В данном методическом пособии описаны основные штаммы микроорганизмов, способные вызывать хронический остеомиелит, а также дана оценка изменению микробного спектра в последние годы. Хорошее понимание этиопатогенеза и патофизиологических особенностей хронического остеомиелита, а также понимание принципов и вариантов лечения необходимы для того, чтобы привести лечащему врачу своего пациента к успешному результату.

Своевременная диагностика и хирургическая агрессия в лечении хронического остеомиелита имеют решающее значение, как для прогноза, так и для конечного результата. Лечение направлено на эрадикацию инфекции и восстановление функции [6]. Исторически для коррекции этого заболевания использовались длительные курсы антибиотиков в сочетании с обширной хирургической тактикой. Несмотря на то, что выбор антибиотика, метод доставки и продолжительность их применения остаются спорными, общепринятым считается, что адекватность хирургической обработки раны с широким иссечением остается наиболее важным клиническим предиктором успешного результата[6].

Системная антибактериальная терапия не обеспечивает необходимую концентрацию антибиотика в очаге инфекции, а тщательная хирургическая обработка не может полностью удалить все микробные штаммы, что свидетельствует о необходимости использования дополнительно локального транспорта антибиотика. Хирургическое лечение хронического остеомиелита радикально изменилось в последние десятилетия. Развитие новых технологий, в том числе малоинвазивных методов лечения, и внедрение их в современную медицину позволяет пересмотреть концепцию лечения. В этой связи, в последнее время, все больше внимания уделяют материалам, которые могут использоваться не только для восстановления дефекта

костной ткани, но и обеспечивать доставку антибактериального средства в очаг поражения.

Данное пособие посвящено рассмотрению аспектов лечения хронического остеомиелита, связанных не только с системным, но и локальным применением антибиотиков. В издании рассматриваются причины неудовлетворительных результатов в терапии хронического посттравматического остеомиелита. Собранный материал имеет цель - ознакомить читателя с современными хирургическими аспектами лечения хронического остеомиелита. Для закрепления изложенного материала приложены вопросы тестового контроля и ситуационные задачи по теме.

Предлагаемое учебно-методическое пособие является актуальным не только в силу социально-экономической значимости рассмотренных в нем проблем, но и в виду большого количества неудовлетворительных результатов лечения хронического остеомиелита.

Авторы работы не претендуют на полноту освещения всех вопросов, однако выражают надежду, что пособие найдет понимание у читателей и будет полезно и интересно всем, кто занимается проблемами изучения и лечения хронического остеомиелита.

Таким образом, предлагаемое вашему вниманию пособие призвано помочь студентам, интернам, резидентам и врачам в самообразовании и получении современной информации по весьма сложной и разносторонней теме.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОМИЕЛИТА

Остеомиелит (от др.-греч. ὀστέον — «кость»; μυελός — «мозг»; -ῖτις — «воспаление») — гнойно-некротический процесс, развивающийся в кости и костном мозге, а также в окружающих их мягких тканях, вызываемый пиогенными (производящими гной) бактериями или микобактериями.

Несмотря на то, что было предложено несколько систем классификаций, нет единого мнения по поводу того, какая из них является наиболее подходящей для использования. В общих чертах, остеомиелит характеризуется как острый или хронический, исходя из его гистопатологических данных, а не продолжительности инфекции [7]. Острый остеомиелит обычно проявляется через две недели после инфицирования кости и характеризуется воспалительными изменениями в ней. Напротив, хронический остеомиелит обычно проявляется через шесть или более недель после инфицирования кости и характеризуется наличием деструкции кости и образования секвестров[7,8].

Ниже приведены наиболее распространенные классификации хронического остеомиелита. Одной из таких является классификация остеомиелита, разработанная в Институте хирургии им. Вишневского в последней редакции Ю.А. Амирасланова [9]. В данной классификации учитывают фазу заболевания, этиологию, патогенез, локализацию, клинико-анатомические типы поражения, формы поражения, состояние мягких тканей и их реакцию (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация остеомиелита, разработанная в Институте хирургии им. Вишневского в последней редакции Ю.А. Амирасланова

I. Фаза Заболевания	1.1 острая 1.2 хроническая
II. Этиология (Вид Возбудителя)	2.1 монофлора 2.2 ассоциации. 2.3 возбудитель не выделен
III. Патогенез	3.1первичный (эндогенный,гематогенный) остеомиелит 3.2 вторичный (экзогенный, раневой) остеомиелит 3.2.1 посттравматический 3.2.2 послеоперационный 3.2.3 огнестрельный 3.2.4 контактный 3.2.5 ишемический 3.2.6 нейропатический 3.2.7 постлучевой
IV. Локализация Поражения	Название костей и сегментов
V.Клинико-Анатомические типы поражения (для длинных костей)	5.1 медуллярный 5.2 поверхностный 5.3 очаговый 5.4 диффузный
VI. Состояние мягких тканей	6.1 свищ 6.2 гнойная рана 6.3 абсцесс, параоссальная флегмона 6.4 рубцовая деформация, дефект мягких тканей

Продолжение таблицы 1

VII. Реакция макроорганизма	7.1без общих клинических проявлений 7.2с общими признаками воспаления (ССВР) 7.3 наличие сопутствующих заболеваний
Формы остеомиелита:	- Гематогенный - Огнестрельный - Посттравматический - Послеоперационный

За рубежом наиболее широко используемой системой классификации хронического остеомиелита у взрослых является классификация Cierny–Mader (таблица 2). Она включает прогностические факторы и определяет лечение для каждой клинической стадии в соответствии с анатомическим типом и физиологическим классом хозяина [10]. Состояние пациента и, соответственно, результаты лечения должны оцениваться регулярно. Факторы риска, которые возможно устранить должны быть купированы.

Таблица 2 – Классификация остеомиелита, разработанная Cierny–Mader.

Оценка физиологического класса пациента:	A) Пациент не имеет факторов риска B) Пациент имеет один или более факторов риска (местные или системные) C) Состояние пациента тяжелое, польза от радикального лечения под сомнением.

Продолжение таблицы 2

Системные (Bs), местные (Bl) или системные и местные факторы (Bls) влияющие на иммунную защиту, обмен веществ, а также местное кровоснабжение.	Местные факторы: Венозный стаз Артериит Хроническая лимфедема Нарушения микроциркуляции Радиационный фиброз Обширное рубцевание нейропатия Системные факторы: Недоедание Возраст Почечная или печеночная недостаточность Артериальная недостаточность Сахарный диабет Хроническая гипоксия, анемии Иммунное заболевание Злокачественное образование Полная потеря чувствительности Иммуносупрессия Иммунодефицит Злоупотребление табаком, алкоголем

Продолжение таблицы 2

Костные повреждения разделены на четыре типа	I тип (медуллярный остеомиелит) — поражение на большом протяжении структур костномозговой полости длинной трубчатой кости при гематогенном остеомиелите и при нагноении после интрамедуллярного остеосинтеза; II тип (поверхностный остеомиелит) — поражение только кортикальной части кости, что обычно происходит при прямом инфицировании кости или из смежного очага инфекции в мягких тканях; септический сустав классифицируют также как поверхностный остеомиелит (остеохондрит); III тип (очаговый остеомиелит) — поражение корковой части кости и структур костномозгового канала. Однако при этом типе поражения кость всё ещё устойчива, потому что инфекционный процесс не распространяется на весь диаметр кости;

Продолжение таблицы 2

Костные повреждения разделены на четыре типа (рис.1).	IV тип (диффузный остеомиелит) — происходит поражение всего диаметра кости с потерей стабильности; примером может служить инфицированный ложный сустав, остеомиелит после открытого многооскольчатого перелома

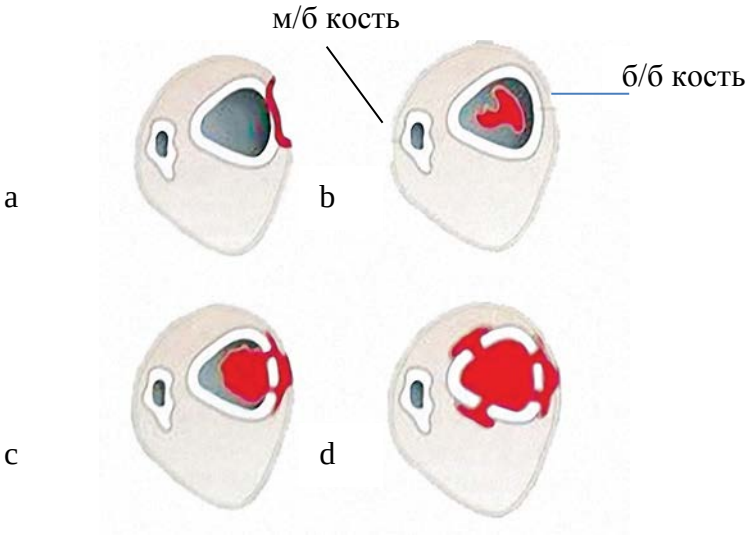


Рисунок 1 – Классификация с учетом локализации очага инфекции:
a I тип; b – II тип; c – III тип; d– IV тип

ХРОНИЧЕСКИЙ ОСТЕОМИЕЛИТ: ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хронический остеомиелит (ХО) – это длительно протекающий воспалительный процесс костной ткани, сопровождающийся ее деструкцией за счет воздействия патогенных микроорганизмов.

Хронический остеомиелит обычно представляет собой рецидивирующее или интермиттирующее течение, скрытые периоды которого могут длиться десятилетиями и даже описаны случаи, при которых латентный период продолжался в течение 80 лет [11]. Заражение может происходить гематогенным путем (первичный, эндогенный хронический остеомиелит), прямой контаминацией или обсеменением с воздуха (вторичный или экзогенный хронический остеомиелит). К первично-хроническому остеомиелиту относится гематогенный остеомиелит и его формы, в том числе остеомиелит Гарре, Олье и абсцесс Броди. К вторичному остеомиелиту относят посттравматический, послеоперационный, огнестрельный, контактный, ишемический, постлучевой и тд. Чаще всего встречается хронический посттравматический остеомиелит, который может быть обусловлен не только наличием открытого перелома, но и возникновением инфекции, в результате имплантации металлофиксаторов. Поэтому, в последнее время, чаще говорят об имплант-ассоциированной инфекции [12].

Патофизиология хронического остеомиелита – многофакторная проблема, связанная с распространением бактерий и особенностями физиологии хозяина. Наличие инородных тел и некротических костных масс провоцирует распространение инфекции, а факторы пациентов, включая ожирение, курение, системные заболевания (диабет и патология периферических сосудов) отвечают за ухудшение иммунного ответа организма хозяина на инфекцию [13].

Основная трудность в лечении остеомиелита связана с образованием микроорганизмами биопленочных структур. Этот способ жизни патогенов, позволяет им оказывать сопротивление иммунологической защите и противомикробным веществам. Также проблемой является наличие костных дефектов, возникающих в результате самой болезни и при хирургическом вмешательстве. Большинство неудач возникают из-за традиционных представлений о противомикробном лечении свободно плавающих бактерий. В ортопедических инфекциях самые упрямые противники – это не неизведанные патогены, а их собратья фенотипически разные, «сидячие» формы, встроенные во внеклеточный матрикс, так называемый - гликокаликс [14]. Условия, приводящие к снижению иммунитета, такие как, ограничение питательных веществ или наличие токсичных субстанций (антибиотиков), способствуют образованию биопленок. Поверхность не васкуляризированной кости, импланты, выступают в качестве первоосновы для прикрепления бактерий и образования биопленок. Микроорганизмы, в основном, стафилококки, стрептококки, псевдомонады, а также ассоциации энтеробактерий и др. [15,16.17] способны связываться с поврежденной тканью и имплантированным материалом с немедленным образованием биопленок, которые могут считаться зрелыми через несколько дней. Соприкоснувшись с костью или с имплантом, бактерии имеют различные механизмы для адгезии, такие как: клетка-клетка и клетка-имплант. При этом бактерии становятся малоподвижными, уменьшается скорость обмена веществ, они начинают производить биопленку, которая защищает их от противомикробных препаратов, опсонизации и фагоцитоза. Вложенные в биопленку бактерии требуют гораздо более высоких концентраций антибиотиков для элиминации, чем их обычные формы, а это приводит к необходимости применения дозы препарата, превышающей в несколько раз допустимую. Было предположено несколько гипотез такого поведения. Противомикробные молекулы должны диффундировать через мат-

рицу биопленки, чтобы инактивировать клетки в оболочке. Внеклеточные полимерные вещества, составляющие эту матрицу, представляют собой диффузионный барьер для этих молекул, влияя либо на скорость переноса молекулы на внутреннюю часть биопленки, либо на реакцию антимикробного материала внутри материала матрицы [18].

Среди патогенных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* (далее *S. aureus*), безусловно, самый распространённый. Этот микроорганизм вырабатывает ряд внеклеточных и клеточных факторов, которые способствуют его высокой вирулентности. Способность данного микроорганизма связываться с поврежденной тканью и имплантированным материалом с немедленным образованием биопленок считается решающим фактором для ранней колонизации тканей хозяина и имплантов. На своей поверхности *S. aureus* вырабатывает несколько адгезинов (MSCRAMM, микробные поверхностные компоненты, распознающие клейкую матрицу молекулы), каждый из которых специфически взаимодействует с одним белковым компонентом хозяина, таким как, фибриноген, фибронектин, коллаген и др. Второй набор факторов способствует уклонению от защиты хозяина (белок А, некоторые токсины, капсульные полисахариды). Третий набор способствует вторжению или проникновению в ткани специфически атакующих клетки-хозяина (экзотоксины) или разрушающие компоненты внеклеточного матрикса (различные гидролазы). Также доказано, что S. aureus может оставаться жизнеспособным внутри остеобластов в течение не менее 8 часов [19]. Способность S. aureus находиться внутриклеточно объясняет стойкость костной инфекции к антибактериальной терапии [20].

Микробиологический состав флоры за последнее время претерпел некоторые изменения. В настоящее время, видовой состав штаммов отличается между собой в исследованиях зарубежных источников [21,22]. По данным казахстанских ученых при раневом остеомиелите превалируют кокки (54,1%), на втором месте стоят НФГОБ (25,2%), на третьем –

условно патогенные энтеробактерии, при этом преобладала монокультура [23,24,25]. По данным другого исследования отмечался рост ассоциаций в 65,6% случаев [26]. По данным ОЦТО им. проф. Х.Ж. Макажанова структура микрофлоры представлена на рисунке 2. Как видно из рисунка в нашей клинике преобладали грамположительные кокки (72,2%), второе место занимали энтеробактерии (16,3%), на третьем месте грамотрицательные кокки (7,3%) и на четвертом месте грибы рода Candida (2,2%). В структуре нашей клиники преобладала моноинфекция в 82% случаев. Среди грамположительных бактерий у нас превалировал золотистый стафилококк, среди энтеробактерий – род Klebsiella, среди неферментирующих – грамотрицательных бактерии преобладал род *Pseudomonas.* К сожалению, большой разброс показателей и малое количество литературных источников говорит о недостаточной изученности этой проблемы в Казахстане. Вследствие данного факта, невозможно сравнить наши данные с мировой статистикой.



Рисунок 2 – Структура микробного пейзажа гнойного очага инфекции у пациентов с хроническим остеомиелитом в ОЦТО им. Проф. Х.Ж. Макажанова

До того, как впервые начали применять антибиотики, смертность от бактериального остеомиелита составляла 50%, в основном из-за развития сепсиса с метастатическими абсцессами. Хотя антимикробные препараты резко изменили прогноз острой гематогенной формы, хронический посттравматический остеомиелит – был и остается сложной медицинской проблемой. Несмотря на появление на рынке новых современных антибиотиков, ХПО остается трудно поддающимся консервативному лечению заболеванием [27].

Для проведения рациональной антибиотикотерапии, все больше авторов считают необходимым знать эпидемиологическую ситуацию, сложившуюся в конкретном лечебном учреждении. Одинаковые отделения разных стационаров в одном городе, показывают различие в распределении микробных штаммов [21, 28-30]. При бактериологическом исследовании основными возбудителями остеомиелита, согласно данным литературных источников являются *S. Aureus* и коагулазонегативные стафилококки [31-34]. Далее идут *Enterobacteriaceae, Pseudomonas* и стрептококки [35]. При этом в процентном соотношении происходит постепенное смещение роста в сторону грамотрицательных бактерий, таких как, *P. Aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*. На наш взгляд, это связано с увеличением количества ортопедических операций с использованием имплантов, а также ростом числа травм с открытыми переломами [36]. Кроме этого, к возбудителям остеомиелита среди грамотрицательных бактерий относится и *K. pneumoniae, E. Coli* и др. При этом, как правило, в 87,5% случаев это моноинфекция [37]. Однако ряд авторов отмечают в своих работах наметившиеся тенденции к увеличению ассоциаций микроорганизмов, которые достигали 32,3% случаев [37]. В.И. Петухов с соавторами установил, что основными возбудителями посттравматического остеомиелита в 66% случаев являются стафилококки (коагулазонегативные), в 15% – *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные

палочки с псевдомонадами[21]. В других исследованиях в 53% случаев из всех изолированных штаммов определяли стафилококк, из которых в 80% проб высевали именно золотистый стафилококк [38,39]. Остеомиелиты, ассоциированные с имплантами, в 90% случаев вызваны S. epidermidis и S. aureus. В последнее время неуклонен рост MRSA и MRSE от 25,5 до 50,9%, что отмечается в ряде работ [21 с. 78; 34, с. 15; 40].

E. cloacae при хроническом остеомиелите выявляют в 5% случаев. Трудность лечения пациентов с E. cloacae связано с их устойчивостью не только к антибактериальным препаратам, но и к дезинфицирующим средствам. E. cloacae способно быстро распространяться, формируя биопленку, при этом биопленкообразующая способность ассоциаций E. Cloacae с *P. aeruginosa, S. epidermidis* намного выше, чем у чистых культур [41;17, с. 115]. Анаэробные бактерии – *Bacteroidesspp., Fusobacteriumspp., P. acnes и Clostridiumspp.* – получили все большее признание в бактериологии остеомиелита, хотя до сих пор неизвестна точная распространенность анаэробов при этом заболевании. Диабетическая инфекция стопы чаще бывает вызвана полимикробной инфекцией с грамотрицательными и грамположительными бактериями, как аэробной, так и анаэробной[42]. Практически любой микроорганизм может вызвать остеомиелит. Например, у пациентов с ослабленным иммунитетом были высеяны такие патогены, как *Bartonellahenselae, Aspergillusspp., Mycobacterium avium complex* или *Candida albicans* [31, с. 15].

В связи с вышеизложенным можно сделать следующее заключение, что несмотря на изученность этиологического аспекта хронического остеомиелита, в последнее время, отмечаются изменения в процентном соотношении микробного биоценоза, вызывающих остеомиелит, что связано с изменением характера повреждений, ростом тяжелых травм и хирургической активности. Увеличение

биопленко образующих организмов, а также наличие микробных ассоциаций усложняют назначение адекватной антибиотикотерапии, и все чаще приводит к антибиотикорезистентности бактерий. Наличие работ, в которых показана разность соотношений микробного биоценоза и антибиотико - чувствительности в разных стационарах в пределах одного города (или в разных городах в пределах одной страны), говорит о необходимости проводить анализ изменений бактериологического и антибактериального спектра в каждом стационаре индивидуально.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Клинические признаки хронического остеомиелита обычно неспецифичны и поэтому их бывает трудно распознать. Также бывает трудно отличить признаки остеомиелита от инфекции мягких тканей, особенно у пациентов с сахарным диабетом. Сообщается о разнообразных симптомах, от отсутствия повреждений кожи до открытых ран над переломами костей. Хроническая боль, область гиперемии вокруг пораженной кости, отек и болезненность костей, нарушение заживления ран, часто связанное с некрозом тканей, свищевые ходы с гнойным отделяемым, озноб, субфебрильная температура и общее недомогание - вот некоторые из наиболее часто сообщаемых клинических симптомов [2,3,9,10, 43]. В запущенных случаях пациенты обращают внимание на цикличность боли, которая усиливается, связана с лихорадкой и стихает, когда гной выходит через свищ (рис.3).



Рисунок 3 – Пациент с наличием функционирующего свищевого хода в бедренной кости.

Клиническое течение хронического остеомиелита складывается из двух фаз: рецидива и ремиссии. При активной патогенной флоре на фоне ослабления организма, охлаждения, травмы и других факторов происходит

обострение хронического остеомиелита — фаза рецидива заболевания. Под воздействием антимикробного лечения или самопроизвольно острота воспалительных изменений проходит и наступает фаза ремиссии заболевания. Такая смена фаз может повторяться многократно. Хронический остеомиелит характеризуется триадой основных признаков: рецидивирующим течением, наличием секвестра (или остеомиелитической полости), гнойным свищом. Рецидив хронического остеомиелита проявляется ухудшением общего состояния. У больного отмечаются недомогание, слабость, головная боль, повышение температуры тела, потливость, может быть озноб. Также у него появляется боль в конечности, открывается гнойный свищ. В ряде случаев над хроническим остеомиелитическим очагом кожа становится гиперемированной с инфильтрацией мягкий тканей, в последующем появляется симптом флюктуации, открывается ранее закрывшийся гнойный свищ либо происходит самопроизвольное вскрытие флегмоны в новом месте.

После опорожнения гнойника уменьшается интоксикация, температура становится субфебрильной, местное воспаление постепенно ликвидируется, гнойный свищ продолжает функционировать или тоже постепенно закрывается. Наступает фаза ремиссии остеомиелита, которая вновь может смениться фазой рецидива. Клиническое течение различных видов хронического остеомиелита в принципе идентично — происходит смена фаз заболевания. Но при посттравматическом (в том числе огнестрельном остеомиелите) воспаление кости обычно ограничено областью перелома, откуда исходят гнойные свищи. Для хронического гематогенного остеомиелита характерно наличие остеомиелитического поражения кости на значительном протяжении метаэпифиза и диафиза с различной локализацией гнойных свищей, нередко нескольких. Соответственно при хроническом гематогенном остеомиелите более выражены проявления хронической

гнойной интоксикации, изменения в крови (лейкоцитоз, СОЭ, диспротеинемия), нарушение функции почек и других внутренних органов. При сборе анамнеза легко установить, что больной в прошлом перенес острый гематогенный остеомиелит или перелом костей, осложнившийся нагноительным процессом. Необходимо уточнить число рецидивов заболевания, продолжительность ремиссии, отхождение из свищей мелких костных секвестров. Выясняют число операций в прошлом, их характер, вид пластики костной полости, ближайший послеоперационный результат. При выяснении жалоб следует уточнить иррадиацию болей в суставы, наличие болей по ходу сосудисто-нервных пучков, что может указывать на образование новых гнойных затеков. Общие симптомы при рецидиве остеомиелита идентичны любому гнойному хирургическому заболеванию, поэтому определяют температуру тела, делают необходимые анализы крови и мочи. При определении местных изменений следует обратить внимание на распространенность гиперемии кожных покровов, инфильтрацию мягких тканей, наличие симптома флюктуации.

Многочисленные осложнения могут возникнуть вследствие развития хронического воспаления и инфекционного процесса. Формирование абсцесса, свищевых ходов и распространение воспаления на соседние структуры являются одними из наиболее часто встречающихся осложнений. К осложнениям хронического остеомиелита также относят патологические переломы, дефект и деформацию костей, при длительном течении может происходить малигнизация стенок свищей. В случаях с поражения суставных поверхностей остеомиелитом - развиваются костные или фиброзные анкилозы. Наличие перелома, часто приводит к возникновению псевдоартрозов на фоне инфекции и образованию ложных суставов, которые требуют дополнительных хирургических вмешательств.

Тем не менее, наиболее опасным, легко упускаемым из виду осложнением является злокачественная трансформация хронического остеомиелита, также известного как язва Марджолина [44]. Заболеваемость язвой Марджолина выше в развивающихся странах с ограниченными медицинскими ресурсами, где она встречается в 1,6–23% случаев. У всех пациентов с хроническим остеомиелитом язвы Марджолина в основном связаны с агрессивными плоскоклеточными карциномами (SCC) с латентным периодом от 27 до 30 лет от начала остеомиелита, до злокачественной трансформации [45-47]. Длительная продолжительность хронического остеомиелита является единственным наиболее важным прогностическим фактором [45, 46, 48].

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Диагностика хронического остеомиелита при наличии локальных клинических проявлений в большинстве случаев не представляет никаких трудностей. Всем пациентам с хроническим остеомиелитом следует проводить: бактериологическое исследование с определением антибиотикочувствительности к высеянным возбудителям; лабораторные анализы подтверждающие признаки воспаления, рентгенологический и метод контрастной фистулографии, ультразвуковые исследования; методы компьютерной и ядерномагнитно резонансной томографий.

При остеомиелите любого вида наиболее важным шагом является изучение микробных штаммов, для определения соответствующей противомикробной терапии. В связи с этим, бактериологичекий метод исследования относят к «золотому стандарту» диагностики костной инфекции [33, с. 173]. При гематогенном остеомиелите возможно выделить культуры микроорганизмов путем бакпосева крови, однако при других видах остеомиелита наиболее точной диагностикой считается, когда произведен бактериологический анализ биоптата кости, который берется непосредственно с очага инфекции [49]. Биопсия кости является инвазивным методом и должна в большинстве случаев проходить под региональным или общим наркозом, но недооценивать ее значение нельзя. Материал, взятый из открытого свищевого хода, может привести к вводящим в заблуждение результатам, поскольку изоляты будут включать непатогенные микроорганизмы. Mackowiack в ретроспективном анализе сорока пациентов еще в 1978 году продемонстрировал низкое положительное прогностическое значение мазков, взятых со свищевого хода. Только 44% случаев мазки из мягких тканей содержали тот же патоген, что и в образцах кости, взятых во время операции [11, с. 103]. Результаты данного исследования показали, что мазки из

отделяемого свищевого хода не дают полной картины о микробном агенте, в отличии от образцов, взятых во время операции. При имплант-ассоциированных инфекциях для максимальной диагностической точности образцы должны быть получены из пяти мест, расположенных глубоко в тканях вокруг импланта [50]. Ряд авторов советуют брать мазок с нескольких мест, в том числе, свищей, гнойного содержимого, кости и т.д, так как возможно определение абсолютно разных инфекций, которые необходимо учесть при лечении [51]. Гистологическое исследование, полученное во время биопсии или операции, также имеет большое значение, поскольку наличие нейтрофилов в значительном количестве, которые определяются в гистологических мазках, указывают на инфекцию. Наличие более пяти нейтрофилов на стекле вокруг очага указывает на инфекцию с чувствительностью 43-84% и специфичностью 93-97% [52].

Стоит отметить, что до 20% случаев бактериологический анализ может быть отрицательным [53]. Однако это не говорит об отсутствии инфекции, так как бактерии, сохраняющиеся в биопленках, часто упускаются из виду, когда диагноз основан на стандартных методах исследования микробиологической культуры. В большинстве случаев повторные анализы или использование более специфичных тестов позволяют выявить наличие возбудителя. Рекомендуется культивирование микробиологических образцов в течение как минимум 5 дней, однако ряд исследований показал, что 73,6% инфекций были обнаружены через 7 дней, а остальные обнаруживались в течение второй недели инкубации [54]. Последующие исследования с использованием специализированных методов, в том числе, ультразвука, для удаления адгезивных бактерий и прямого обнаружения с использованием различных форм микроскопии подтвердили, что бактерии присутствуют во многих негативных по культуре случаях. Это говорит о том, что по крайней мере некоторые случаи, которые считались

асептическим воспалением, основанные на неспособности выделить бактерии, могли иметь инфекционную этиологию. Хотелось бы отметить, что наличие бактерий внутри клеток-хозяев, включая остеобласты, могут также способствовать ложноотрицательной культуре.

В настоящее время нет лабораторных специфических диагностических критериев или биомаркеров по которым можно было бы идентифицировать остеомиелит [55]. В общем анализе крови основными показателями, на которые обращают внимание, являются лейкоциты и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Однако количество лейкоцитов не является надежным показателем и может быть в пределах нормы, даже если присутствует инфекция. СОЭ в большинстве случаев имеет повышенный показатель, но его кинетика слишком медленна для наблюдения динамики остеомиелита [39, с. 175]. Кроме этого, в ближайшем послеоперационном периоде данный анализ бесполезен, так как он может быть повышен в течении двух недель после операции [37, с. 50]. В биохимическом анализе часто определяют концентрацию С-реактивного белка (СРБ). Концентрация СРБ увеличивается в течение нескольких часов и возвращается к норме в течение недели после начала лечения в большинстве случаев. Однако, концентрация С-реактивного белка увеличивается в ответ на любую инфекцию, также, как и СОЭ может быть выше и при любых других воспалительных процессах. В своем исследовании B.Finkc соавторами при анализе С-реактивного белка отмечает, что у некоторых пациентов из группы безинфекционного процесса уровень С - реактивного белка был также повышен, как и у пациентов, у которых была идентифицирована костная инфекция, что говорит о том, что повышение реактивного белка может отражать патологию и в другом месте [56]. Концентрации кальция фосфата и щелочной фосфатазы можно использовать для дифференциальной диагностики остеомиелита. Данные показатели

остаются в пределах нормы при остеомиелите, в отличие от метастатического или некоторых метаболических заболеваний кости. В последнее время, все больше внимания уделяется описанию локального и системного высвобождения различных медиаторов, в том числе и определению цитокинов и антител при остром и хроническом остеомиелите, однако данные исследования не получили широкого распространения [57-60].

Метод ультразвукового исследования (УЗИ) не является специфичным для диагностики остеомиелита (рис. 4). Ультразвук может быть полезен для идентификации гематомы (флегмоны) в раннем послеоперационном периоде или рецидивах инфекции. Кроме этого УЗИ может диагностировать выпоты или синовиальное утолщение в суставах. При необходимости под контролем УЗИ можно провести пункцию сустава, и отправить образцы на гистологию и микробиологию [61].



Рисунок 4 .– Аппараты для проведения ультразвукового исследования

Плоскостная рентгенография (рис. 5) является первым шагом в инструментальной диагностике остеомиелита,

потому что она может помочь в предположении диагноза, исключить другую патологию или даст подсказки для определения других патологических состояний [37, с. 49; 39, с. 175]. Потеря траберкуллярности кости, утолщение надкостницы, корковые вдавления (изъязвления), вовлечение костномозгового канала и локальная (фокусная) остеопения являются основными признаками остеомиелита на стандартных рентгенограммах. Следует отметить, что эти проявления, несмотря на первичность возникновения, все же не являются ранними рентгенпризнаками, так как они возникают спустя 10-21 день после начала инфекционного процесса. Поэтому рентгенография не является специфичным методом исследования для выявления начальных признаков инфекции.



Рисунок 5.–Рентгеновский аппарат AGFA DX-D 300

Для того, чтобы изменения были заметны на гладких пленках, плотность кости должна быть уменьшена примерно от 30 до 50%, это говорит о том, что процесс протекает уже длительное время [61, с. 86]. В серии снимков 104 пациентов, у которых в анамнезе ранее была операция или перелом,

секвестрация была единственной надежной находкой активной костной инфекции на гладкой пленке [62]. Эти фрагменты девитализованной кости появляются рано, как изолированные костные сегменты с повышенной плотностью и демаркированы от преимущественно остеопенической кости хозяина, поэтому очень важно, сравнивать между собой старые и новые рентгенограммы. Метод рентгенографии представляет собой основное исследование, которое может поддержать клиническое подозрение на наличие костной инфекции, очертить ее анатомическую локализацию и помогает в выборе и интерпретации методов визуализации второй линии.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются полезным дополнением к обычным рентгенограммам при хроническом остеомиелите [62, с. 1194]. Компьютерная томография превосходит МРТ при выявлении кортикальных и медуллярных секвестров и идентифицирует даже малые девитализированные костные фрагменты [63]. Кроме того, КТ точно демонстрирует внутрикостные свищевые ходы и кортикальные дефекты. Контрастное разрешение мягкой ткани уступает МРТ, но позволяет разграничить абсцессы после внутривенного применения йодированного рентген позитивного вещества. Поскольку удаление свищей, некротизированной ткани и секвестров – это основные цели хирургического лечения, то КТ имеет важное значение для подготовки и планирования к операции (рис. 6, 7).

КТ и МРТ обладают превосходной мощностью разрешения и могут выявить разрушение мозгового вещества, а также периостальную реакцию, разрушение кортикального слоя, суставные повреждения и участие мягких тканей, даже если обычные рентгенограммы являются нормальными. Введение контраста в свищевой ход при дальнейшей 3D визуализации позволяет понять пространственное расположение свищевого хода, а значит правильно спланировать

доступы, ход вмешательства и добиться максимальной санации очага.



Рисунок 6 – Компьютерный томограф Revolution CT

К недостаткам КТ и МРТ можно отнести малоинформативность при наличии металлофиксаторов, которые не позволяют добиться четкой визуализации. В настоящее время эта проблема находит свое решение и уже выпускаются томографы с системой подавления бликов металла во время исследования.

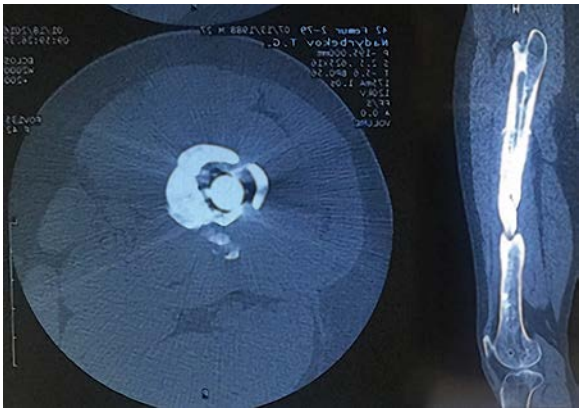


Рисунок 7 – КТ пациента с хроническим остеомиелитом правой бедренной кости

Сцинтигра́фия – метод ядерной медицины, при котором получается двумерное изображение путём определения испускаемого излучения радиоизотопов, введенных в организм. Сцинтиграфия считается одним из чувствительных методов и позволяет увидеть изменения в костной ткани, которых не видно на рентгенограммах за счет разной способности поглощения изотопа различными участками**.** Опубликованные наблюдения сообщили о чувствительности от 38 до 68% для данного метода (рис. 8).

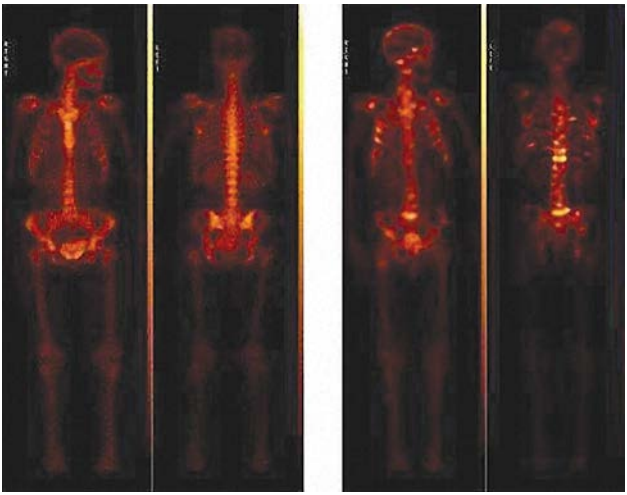


Рисунок 8. – Остеосцинтиграфия костей в норме и патологии.

В последнее время появились изыскания об позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТФ), которая, по некоторым данным, позволяет в 92% случаев обнаружить остеомиелит. Применение ПЭТФ в сочетании с компьютерной томографией особенно перспективно для выявления повреждений и сопутствующей воспалительной или инфекционной активности [64, 65]. Однако данный вид исследования является дорогостоящим и не позволяет его использовать для ранней диагностики.

Из всего перечисленного выше, следует сделать вывод, что сейчас нет специфичного метода диагностики, который позволил бы выявить остеомиелит в ранние сроки заболевания, это говорит о том, что лечение остеомиелита чаще всего начинается не сразу, а спустя две недели от начала заболевания. Срок в две недели для микроорганизмов, ведущих борьбу за существование в организме хозяина, колоссальный бонус, позволяющий создать непреодолимые преграды в виде микробной биопленки. Возможно эти неравные условия в борьбе и являются одной из причин неудач в лечении костной инфекции.

ЗАДАЧИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Тактика лечения хронического остеомиелита зависит от продолжительности и тяжести симптомов, а также наличия сопутствующих заболеваний. В большинстве случаев происходит нарушение окружающей оболочки мягких тканей, отмечается недостаточная васкуляризация области поражения, и эти факторы следует принимать во внимание. Поэтому основными задачами лечения хронического остеомиелита являются устранение воспалительного процесса путем удаления всех патогенов и омертвевших тканей, а если заживление не произошло, способствовать заживлению за счет оптимизации механической и биологической среды. Этого можно достичь с помощью комбинации системного введения антибиотиков, хирургической обработки и лечения мертвого пространства, которое образуется при удалении омертвевших участков кости и окружающих ее мягких тканей.

Краеугольным камнем лечения хронического остеомиелита является хирургическое вмешательство, оно имеет как положительные, так и отрицательные стороны. Хирургическое лечение должно включать адекватную хирургическую обработку раны для удаления всех патогенов вместе с их биопленками и секвестрами (мертвой костью), которые действуют как инородный материал, доходя до здоровой и жизнеспособной ткани. По показаниям следует также убирать и реконструировать удаленные из-за поражения мягкие ткани (рис. 9).

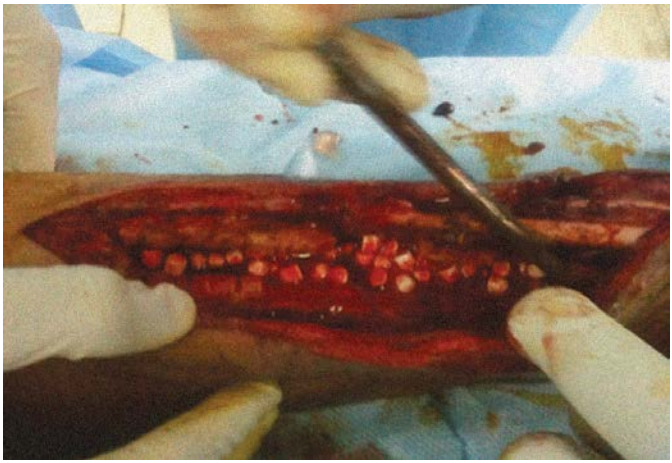


Рисунок 9 – Вид раны после хирургической обработки

В таблице 3 представлены основные виды применяемых оперативных вмешательств, их преимущества и недостатки [66].

Таблица 3.– Различные хирургические методы лечения хронического остеомиелита.

Хирургическая тактика	Преимущества	Недостатки
Традиционное расширение IM-канала	Удаление интрамедуллярного сепсиса	- риск перелома - риск кровотечения -необходимость фенестрации дистального диафиза для дренажа ирригационной жидкости

Продолжение таблицы 3

Техника RIA (reamer-irrigator-aspirator) –расширение IM канала с одновременным промыванием и аспирацией его содержимого	-удаление интрамедуллярного сепсиса - менее травматичен, чем конвекционное рассверливание	- риск перелома - риск кровотечения
Первичная костная пластика / заменители костного трансплантата	- одноэтапная процедура - превосходная остеокондуктивность и остеоиндуктивность	- небольшие дефекты / ограниченная доступность костного трансплантата - риск раннего рассасывания / сильно зависит от ложа мягких тканей - риск рецидива инфекции - встраивание трансплантата происходит медленно и ненадежно - заболеваемость донорского места

Продолжение таблицы 3

Цементные распорки, пропитанные антибиотиками /цементные гвозди /гранулы антибиотиков	-медленное высвобождение высоких концентраций антибиотиков, избегая их системных эффектов - легко смешивать - формировать в различные формы и размеры - цементные гвозди могут обеспечить некоторую стабильность ассоциированным переломам	-отсутствие способности к биоразложению / необходимость в двухэтапных процедурах - обеспокоенность тем, что они могут действовать как инородное тело и, следовательно, являться источником инфекции. - повышенный риск устойчивости к антибиотикам
Биоактивное стекло -	антимикробные, остеокондуктивные и ангиогенные свойства	- зависит от хорошего покрытия мягких тканей
Техника индуцированной мембраны (Masquelet)	- Индуцированная мембрана сильно васкуляризована, богата факторами роста и остеоиндукцией - сочетает в себе преимущества цементных	- двухэтапная процедура - повышенный риск устойчивости к антибиотикам - ограниченная доступность костного трансплантата

Продолжение таблицы 3

	спейсеров, пропитанных антибиотиками, с преимуществами отсроченной костной пластики. - обеспечивает необходимое пространство для наложения костного трансплантата	- может быть связано с продолжительным временем заживления и восстановления
Аппараты внешней фиксации и костный транспорт	-усиление кровотока в области кортикотомии - малоинвазивный характер	- дистракция отломков часто ограничена из-за спазма сосудисто-нервного пучка - может ассоциироваться с болью при дистракции более 2 см - осложнения на pin-site -потребность в специализированном оборудовании -необходимость повторного вмешательства

Продолжение таблицы 3

Местные лоскуты - Малоинвазивный характер – Отвлечение часто ограничено из-за контрактуры сосудисто-нервного пучка - Может ассоциироваться с болью при отвлечении внимания> 2 см - Осложнения на пин-сайте - Потребность в специализированном оборудовании	- пересадка хорошо васкуляризированной ткани, которая помогает заживлению. - усиление кровотока в области кортикотомии	-применение ограничено заболеванием периферических артерий - длительное время операции - высокий риск ранних осложнений / риск отказа трансплантата
Мегапротез	-быстро восстанавливает функцию конечностей - нет необходимости собирать кость	- «одноразовая» операция - риск остаточной инфекции и раннего расшатывания - риск вывиха - риск повторной операции
Ампутация	- ранняя мобилизация - короткая по времени операция	-реконструктивные вмешательства на мягких тканях; - нарушение функции; - регулярные ревизии протеза конечности

В случаях значительного распространения остеомиелита на костномозговой канал, была предложена хирургическая обработка раны с использованием метода расширителя-ирригатора-аспиратора (РИА) с последующим введением импрегнированного антибиотиком интрамедуллярного цементного стержня. При лечении остеомиелита рекомендуют более агрессивный подход с расширением костно-мозгового канала, а в случае поражения сустава - двух соседних каналов для снижения риска рецидива, поскольку макроскопическое определение степени инфильтрации костного мозга не является надежным.

Адекватная обработка раны не должна ограничиваться какими-либо опасениями, связанными с возникающими в результате дефектами костей и / или мягких тканей, поскольку неадекватная обработка раны приведет к высокой частоте рецидивов [3]. После обработки следует брать образцы пораженной кости, свищевого хода и окружающих тканей и отправлять их на патологическое исследование на предмет злокачественных изменений.

Несмотря на то, что необходимость хирургической обработки раны при хроническом остеомиелите не вызывает сомнений, многие считают, что сама по себе она не может поддерживать ремиссию и что комбинация с антибиотиками дает лучший результат лечения [66]. Однако следует иметь в виду, что не все случаи хронического остеомиелита требуют хирургического вмешательства, поскольку состояние здоровья пациента и сопутствующие сопутствующие заболевания могут быть противопоказанием к оперативному вмешательству, особенно в области позвоночника. В этих случаях может быть рассмотрено применение супрессивного лечения соответствующими антибиотиками.

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ И ПРОБЛЕМА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Наряду с хирургическим вмешательством противомикробная терапия играет большую роль в лечении остеомиелита. Проблема рациональной антибиотикотерапии носит не только медицинский, но и экономический характер, что связано с большими финансовыми затратами на лечение пациентов с хроническим остеомиелитом [67-69]. Одним из основных принципов терапии остеомиелита является обеспечение высокой концентрации антибиотика в очаге инфекции. Наиболее распространенные методы введения антибиотиков – внутримышечный, внутривенный и/или пероральный. Кроме этого существуют еще лимфатическое, внутриартериальное, внутрикостное их введение [70.71]. Разница в патофизиологии различных типов остеомиелита требует использования конкретной терапии, направленной на искоренение инфекции при сохранении целостности и функции кости. Раннее лечение антибиотиками до возникновения некроза дает наилучшие результаты однако для достижения клинического эффекта необходимо вводить антибиотик в течение не менее четырех-шести недель [72].

Антибиотики, используемые при лечении остеомиелита должны быть остеотропными, биодоступными и соответствовать антибиотикограмме микробных штаммов пациента. Данным критериям в настоящее время соответствуют различные химиопрепараты из разных групп [73].

Среди группы пенициллинов – простые пенициллины – вызывают устойчивость почти у всех микроорганизмов, чувствительность сохранена только к защищенным препаратам, что связано с выработкой В-лактомазы у большинства бактерий, которые разрушают антибиотик [69, с. 234; 74]. К защищенным антибиотикам относятся сочетания амоксициллин /клавулоновая кислота, ампициллин /сульбактам натрия и др. Все эти фармацевтические

препараты являются остеотропными, имеют широкий спектр действия и активно применяются в отношении большинства бактериальных штаммов при лечении остеомиелита. Однако, в лечении против метиленрезистентных возбудителей, синегнойной палочки и энтеробактерий данная группа неэффективна [75,76].

Группа цефалоспоринов также обладает остеотропным свойством. В настоящее время наиболее часто они используются в лечении хронического остеомиелита. Цефазолины первого и второго поколения применяются в хирургии с целью предоперационной профилактики. Они также, как и группа пенициллинов, малоэффективны в отношении метиленрезистентных штаммов, однако обладают активностью в отношении синегнойной палочки.

Группа аминогликозидов – одна из часто используемых групп антибиотиков в лечении остеомиелита. К наиболее распространенным аминогликозидам относят гентомицин, амикацин и тобрамицин. Все эти препараты обладают широким спектром действия и являются остеотропными, однако в последнее время резистентность к ним микроорганизмов возросла. Так устойчивость к гентамицину у различных возбудителей с 2002 года увеличилась до 53,2%, что опубликовано в данных некоторых исследователей [68, с. 137; 69, с. 121]. Группа линкозамидов (линкомицин, клиндомицин) обладает высокой остеотропностью, но из-за недостаточного спектра действия ограничена в применении. Кроме этого, линкамицин не действует на метилен-резистентные штаммы микроорганизмов, на энтерококки и грамотрицательные бактерии. Также, как и в предыдущих группах, отмечается наличие резистентности и к этой группе. Например, невосприимчивость к клиндомицину согласно указанным выше исследованиям составила более 40%.

В группе карбопенемов, в основном, для лечения остеомиелита используют имипенемы (тиенам). Данная группа препаратов обладает широким спектром действия,

остеотропностью и активно применяется в лечении остеомиелита.

В группе фторхинолонов основными препаратами, которые встречались при обзоре литературы, в лечении остеомиелита были: ципрофлоксоцин, офлоксоцин и левофлоксоцин. Фторхинолоны обладают помимо остеотропных свойств еще и иммуномодулирующим действием. Однако, как и в других группах, резистентность к этим препаратам за последнее время достигает от 13 до 54% [68, с. 138; 69, с. 122].

Наибольшей активностью в отношении основных грамположительных возбудителей остеомиелита обладает группа гликопептидов (ванкомицин, таргоцид). К данной группе препаратов сохраняют чувствительность даже метиленрезистентные штаммы стафилококков [39, с. 181].

Линезолид (группа оксазолидонов) относится к сравнительно новому классу антибиотиков. Данный препарат активен против почти всех грамположительных кокков, включая и резистентных к метициллину [77]. Однако его действие на грамотрицательные анаэробы и неферментирующие бактерии ограничено. Из-за его дороговизны редко используется и в основном в случае лечения инфекций, микробные штаммы которых резистентны к ванкомицину.

Рифампицин относится к группе рифаминов и обладает широким спектром действия. Чаще всего он применяется для лечения туберкулеза, но является эффективным и при лечении большинства бактерий, вызывающих остеомиелит. Экспериментальные данные подтверждают, что рифампицин является агентом с превосходной пероральной биодоступностью, которая достигает высокой концентрации в биопленках. Недостатком данного препарата является быстрое возникновение резистентности к нему. Однако, одновременное применение его с фторхинолонами эффективно предотвращает возникновение резистентности к рифампицину. Такая комбинация настоятельно рекомен-

дуется для лечения во многих литературных источниках [78-81]. Имеются положительные результаты лечения при использовании его в комбинации с фуцидином, триметопримом и доксициклином. Изоляты MRSA, демонстрирующие устойчивость к хинолону, были успешно пролечены рифампицином и линезолидом или рифампицином и даптомицином [82,83].

Назначение антибиотикотерапии в экстренных случаях начинают с эмпирического назначения препарата, так как бактериологический анализ с антибиотикограммой готовится в течение недели. Учитывая то, что один антибиотик в настоящее время из-за развития резистентности часто не покрывает весь микробный спектр, в качестве эмпирической терапии назначают комбинацию из двух антибиотиков. Так в качестве эмпирической терапии чаще используют сочетание защищенных пенициллинов или цефалоспоринов с аминогликозидами. Для назначения антибиотиков многие авторы отмечают необходимость учитывать микробную флору и антибиотикорезистентность определенного стационара, так как в каждом учреждении имеются свои особенности.

Сроки проведения антибиотикотерапии также дискутабельны. Минимальная продолжительность лечения, поддерживаемая большинством авторов, составляет две недели внутривенного введения антибиотика [78, с. 930]. Ряд авторов рекомендуют четыре недели лечения, некоторые авторы шесть недель внутривенного введения антибиотиков [84]. В последнее время традиционным считается назначение внутривенных антибиотиков вместе с пероральными. Обычно назначают внутривенные антибиотики в течение трех недель, а затем три недели пероральных антибиотиков [37, с. 55]. W. Zimmerli с коллегами рекомендовали проводить после внутривенного введения антибиотиков пероральный прием в течение трех месяцев у больных с эндопротезированием бедра и другими видами остеосинтеза, и шести месяцев – у больных после энтопротезирования коленного сустава [81, с.

1539]. Некоторые авторы считают, что для того, чтобы предотвратить риск рецидива необходимо продолжать курс лечения антибиотиками в течение 1,5-2 лет [85]. Существует потребность в высокой парентеральной дозе антибиотика для достижения эффективной терапевтической концентрации лекарственного средства в кости, но длительный курс лечения может привести к системной токсичности антибиотика. Даже при такой активной программе лечения по-прежнему наблюдаются высокие показатели рецидивов и, как следствие, продолжается поиск альтернативных стратегий.

Соответственно, основными причинами неудовлетворительных результатов лечения остеомиелита является не только формирование защитной биопленки микроорганизмами, но и неправильный подбор антибиотикотерапии из-за незнания антибиотикорезистентности своего региона. А низкая минимально подавляющая концентрация препарата в очаге инфекции увеличивает вероятность развития резистентности возбудителя к терапии антимикробными препаратами и требует длительного приема лекарственных средств. Все эти отрицательные стороны свидетельствуют о необходимости хирургической обработки очага костной инфекции для удаления неваскуализированных тканей, препятствующих проникновению системного антибиотика и использованию соответствующих носителей для местной доставки антибиотиков при лечении остеомиелита [86].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

До начала 1920 года единственным видом лечения остеомиелита считался хирургический [87]. Многочисленные исследования, создание новых противомикробных средств привело к развитию системного введения антибиотиков, однако и в настоящее время основным методом радикального лечения хронического остеомиелита остается хирургический. Основными принципами хирургического лечения являются: локальная обработка кости и прилежащих тканей, стабилизация перелома, местная антибактериальная терапия, реконструкция мягких тканей, восстановление костного дефекта.

Нарушение локального кровообращения в кости вследствие инфекционного процесса приводит к образованию секвестров, затеков некротических масс. Секвестры, омертвевшие участки костной ткани, аваскулярны и проникновение в них противомикробных препаратов снижено. Наличие гнойных затеков, свищей, некротических масс, секвестров является показанием к хирургическому вмешательству. Тщательная хирургическая обработка кости и мягких тканей (некросеквестрэктомия) в очаге хронического остеомиелита является основным и часто первичным фактором в устранении инфекции. Необходимо удалить все гнойные и некротические очаги в пределах здоровых тканей. Имплантированные металлофиксаторы, прилегающие к остеомиелитическому фокусу, участвуют в развитии инфекции почти в 100% случаев и поэтому должны быть удалены. Лишь в редких случаях, при ранней диагностике инфекции, отсутствии клинических проявлений, при наличии хорошего ответа на проводимое лечение можно имплант не удалять. При интрамедуллярном остеосинтезе гвоздь необходимо удалить, медуллярный канал вскрыть и рассверлить выше и ниже очага поражения и весь

полученный материал необходимо отправить на бактериальный и гистологический анализ. Также должна быть удалена пластина и площадь под ней необходимо полностью зачистить. Из-за наличия затеков и имплантов, на которых часто имеются остатки колоний микроорганизмов, достаточно трудно обеспечить полную очистку раны от инфекции, что в последующем ведет к рецидивам. Данные обстоятельства и послужили необходимостью избегать одновременного введения остеосинтетического материала или эндопротезов на недавно дебридированном участке и стали весомым аргументом для использования внешних фиксаторов при стабилизации отломков. Наряду с хирургической обработкой в лечении ХО активно используются различные виды орошения и ирригации, ультразвуковая кавитация и вакуумное дренирование ран. Еще в 20-50-е годы А. Флеминг, Jensen и др. начали применять антисептики, сульфаниламиды и другие антибиотики для эрадикации микроорганизмов при остеомиелите. При этом создавался высокий уровень концентрации препарата в ткани, но на непродолжительный период времени, что не давало положительной динамики, так как минимальная подавляющая концентрация антибиотика в ране должна поддерживаться продолжительное время. Некоторые авторы использовали салфетки, губки и пеленки, смоченные раствором антибиотика во время операции до момента закрытия раны [88]. В 1960-х годах Dombrowski и Dunn предложили технику ирригации ран и остеомиелитических полостей, однако данный метод подразумевает постоянный контроль дренажа [89].

Метод ультразвуковой обработки удаляет некрозную ткань, разрушая биопленку, приводит к потере микрофлорой антибиотикорезистентности. Кавитация с раствором антисептика или антибиотика, проводимая в полостном остеомиелитическом очаге, способствует снижению контаминации раны и элиминации возбудителя (рис. 10) [90].



Рисунок 10 – УЗ-диссектор «Sonoca 180»

Использование вакуумного дренирования ран позволяет не ушивать ее сразу, а повторять обработку раны каждые 48 ч., пока образцы, взятые из раны во время операции не покажут отсутствие дальнейшего роста бактерий, клинических данных и снижение воспалительных показателей крови [91]. Комплексное лечение остеомиелита, включающее в себя применение ультразвуковой обработки и вакуум дренирования ран, может применяться как у взрослых так и у детей [92].

С целью стабилизации костных отломков многие авторы рекомендуют использовать внеочаговый остеосинтез. Исходные фиксаторы, используемые для остеосинтеза, оставляют на месте только в исключительных случаях. Использование внешнего фиксатора имеет много преимуществ: относительно просто накладывается; обеспечивает хорошую стабильность перелома, накладывается вне очага инфекции; можно выполнять трехмерную реконструкцию, а также применять в комбинации с другими методами лечения. Однако и у него имеется ряд недостатков: использовать его можно только при остеомиелите длинных трубчатых костей; он не удобен в ношении; часто осложняется воспалением мягких тканей. Поэтому вопрос стабилизации отломков у пациентов с хроническим остеомиелитом остается до конца не разрешенным. Применение биокомпозиционных препа-

ратов в комбинации с внеочаговым остеосинтезом улучшает исход лечения [25, с. 15].

После любой некросеквестрэктомии в кости остаются дефекты, которые самостоятельно не регенерируют и постоянно поддерживают воспаление [93]. Пространство, возникающие вследствие хирургической обработки, необходимо обязательно заполнить, чтобы предотвратить рецидив инфекции. Значительный дефицит костной ткани затрудняет стабильную посадку металлофиксаторов [94]. Комплекс мер по заполнению пространства включает в себя местное закрытие с использованием мягких тканей (жировая ткань, кожа, мышечный лоскут, васкуляризированные свободные лоскуты, большой сальник и т.д.), аутокость, костные и синтетические аллотрансплантаты [7, с. 105; 12, с. 118; 13, с. 12]. Однако, применение данных методов является травматичным и лишь закрывает дефект костной ткани, не обеспечивая антибактериального эффекта в очаге инфекции, тогда как оптимальное лечение хронического остеомиелита должно стабилизировать перелом, способствовать биологическому восстановлению костных дефектов и уничтожить бактериальную инфекцию. В связи с чем, все большее распространение получило применение локального транспорта антибиотика с помощью различных биологических материалов [95].

ЛОКАЛЬНЫЙ ТРАНСПОРТ АНТИБИОТИКОВ. ПРИМЕНЕНИЕ ОСТЕОЗАМЕНЯЮЩЕГО МАТЕРИАЛА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Различают не рассасывающиеся и рассасывающиеся (биодеградируемые) материалы, которые используют для заполнения костной полости и обеспечения локального транспорта антибиотика в рану (рисунок 11). [96,97].

К не рассасывающим материалам относится костный цемент (полиметилметакрилат), который был открыт в 1902 году химиком OttoRöhm[98,99]. В ортопедии применение полиметиметакрилата (ПММА) связано с именем John Charnley (1961) [100]. Именно его «низкофрикционное» эндопротезирование тазобедренного сустава считалось и остаётся «золотым стандартом» в цементном эндопротезировании. В 1979 году Клемм использовал шарики из полиметилметакрилата и гентамицина, чтобы заполнить костную полость, сформировавшуюся после хирургической обработки у 128 пациентов с остеомиелитом, и в результате в 91,4 % случаев получил положительный результат [101]. В настоящее время ПММА широко применяют в лечении остеомиелита. Существуют как коммерческие, так и некоммерческие составы полиметилметакрилата с антибиотиком. Коммерческие антибиотик-импрегнированные ПММА (SimplexP,Palacos G, SmartSetGHV/MHV, Septopal и др) одобрены в FDA (США) и Европе. Фабричные формы, как правило, содержат материал в шариках диаметром 7 мм по 10-30 штук в упаковке. Поскольку фабричные антибиотик-цементные шарики не являются доступными во многих странах, многие ортопеды смешивают коммерчески доступный цемент с антибиотиком самостоятельно непосредственно перед их размещением [102]. Цементу с антибиотиком на стадии полимеризации придают необходимую форму кости или используют его в виде бисера,

что предотвращает перерождение мягких тканей и позволяет в последующем провести костную пластику в условиях сохранного объема мягких тканей и отсутствия инфекционного процесса [103]. Размещение бисера заполняет дефект после некроэктомии и поддерживает высокую концентрацию антибиотика в инфекционном очаге, однако не обладает остеопластическими свойствами и требует в последующем их удаления [104]. Количество размещенных шариков должны учитываться и документироваться в протоколе операции, чтобы гарантировать, что такое же количество будет в последующем удалено, чтобы предотвратить задержку инородных материалов. Безопасность этого вида лечения была рассмотрена в литературе по артропластике [105].

Локальный транспорт антибиотика



Рисунок 11 – Материалы, используемые для локального транспорта антибиотика и их основные недостатки.

Основные требования к применяемым антибиотикам – это термостабильность (полимеризация цемента проходит при температуре 100°), гидрофильность при диффузии из транспортной системы, превышение минимальной подавляющей концентрации в десять раз. Проведено множество исследований о высвобождении антибиотика из цемента. Сам механизм элюции уже давно известен и состоит из утечки антибиотика из мельчайших трещин в цементе. В первые сутки антибиотик выделяется с поверхности цемента, что составляет около 5% от всей концентрации антибиотика в бисере и зависит от размера и формы шариков [106-108]. Антибиотик высвобождается из цемента постепенно в течение недель или месяцев в зависимости от типа цемента и концентрации препарата. Доставка антибиотика из цементных шариков обеспечивает значительно более высокие уровни концентрации в желаемой ткани, чем системное введение [109, 110]. Кроме этого, смешивание более чем одного антибиотика в цементе имеет синергетический эффект, что связано с увеличением пористости цемента. Сочетание различных групп антибиотиков не только увеличивает антимикробный спектр, но и приводит к увеличению концентрации антибиотиков в тканях. Однако процент доставленного количества антибиотика из цемента в рану является переменным, поэтому ряд авторов отмечают, что средняя величина выделенного гентамицина от общего количества введенного гентамицина составила 5,78%. При этом отмечается высокое содержание гентамицина локально и очень низкое в крови, что говорит о незащищенности пациентов от системной инфекции [111].

При применении не фабричных форм концентрация антибиотика, выделяемого из цемента в окружающие ткани, зависит от размера и формы самого шарика [112]. При этом доза антибиотика и цемента подбирается врачом. Обычно 40 г. цемента порошка смешивают с различными количествами антибиотиков. Количество антибиотика варьирует от 2,0 до

8,0 г, что значительно превышает концентрацию антибиотика в фабричном цементе [113, 114]. Таким образом, имеющиеся в продаже коммерческие формы цемента с импрегнированным антибиотиком неэффективны и экономически невыгодны. Однако применение большего объема антибиотика приводит к замедлению времени полимеризации и снижению механической прочности цемента.

К небиодеградируемым материалам также относятся пропитанные антибиотиком титановые конструкции, однако они не элюируют антибиотик, а только препятствуют прикреплению бактерий к его поверхности, поэтому чаще используются для профилактики возникновения костных инфекций [115].

Исходя из выше перечисленного можно сделать вывод, что несмотря на то, что ПММА является золотым стандартом транспорта антибиотиков в ортопедическом лечении инфекции и ее профилактики, у него имеется ряд существенных недостатков: отсутствие биодеградации и как результат необходимость повторной операции для удаления; нестабильность концентрации и неполное высвобождение антибиотика из цемента; развитие устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, вследствие длительного высвобождения его на субтерапевтическом уровне; возможность применения только тех антибиотиков, которые выдерживают нагревание 100°; отсутствие остеостимулирующих и остеокондуктивных свойств [116, 117]. ПММА имеет дополнительное нежелательное качество системной токсичности при абсорбции мономера, также он может быть причиной острой интраоперационной гипотонии при его использовании [118].

В результате этих недостатков полиметилметакрилата были предложены и исследованы, в качестве его альтернативы, рассасывающие (биодеградируемые) материалы. Степень биоразлагаемости этих препаратов может варьироваться от нескольких недель до нескольких

месяцев, позволяя провести эрадикацию различных видов инфекций. Также преимуществами биодеградируемых материалов является уменьшение потребности в реконструкции тканевых дефектов, из-за медленной перестройки материала. При лечении биодеградируемым имплантом можно гарантировать, что весь требуемый объем антибиотика доставится в течение всего лечения, в отличие от лечения акриловым цементом.

McLaren выделял три группы биодеградируемых имплантов [119]. В первую группу входят белки (природные полимеры), которые представлены веществами, полученными из биологических тканей, включая коллаген, желатин, тромбин и сгусток аутокрови. К этой же группе ряд авторов относят гель на основе фибрина и стволовых клеток, гиалуроновый и моноолеиновый гидрогель, хитозан [120-122]. Ко второй группе отнесены костные трансплантаты, заменители костной ткани и биозаполнители. К этой группе относится губчатый костный трансплантат, деминерализованая кость, сульфат кальция, гидроксиапатит кальция, фосфат кальция и биостекло и др. Третья группа биодеградируемых материалов включает в себя синтетические полимеры, такие как полилактид, полигликолид, полиактиды, polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate, polyhydroxyalkanoate и др. В настоящее время ряд авторов выделяют четвертую группу, которая представляет собой комбинацию первых трех групп. Имеются данные об использовании биоматериалов на основе морских животных, губок, кораллов, улиток, которые имеют пористую структуру и могут выступать как аналоги костной ткани.

Группа биологических полимеров (белки) являются каркасом, который препятствует вымыванию антибиотика биологической жидкостью, либо связывают антибиотик с помощью белка. Наиболее изучен в этой группе коллаген, который используется в лечении и профилактике любой хирургической инфекции. В литературе описано множество

проведенных исследований как с целью профилактики, так и лечения инфицированных ран коллагеном, в которых отмечается положительный эффект [123, 124]. В сравнении с цементом выделение гентомицина из коллагеновых губок в статической и кинетической модели составляет 95 % через 1,5 часа, в то время как из цементного бисера было освобождено только 8 процентов [125, 126]. В настоящее время основным препаратом, содержащий коллаген, является коллатамп (Pharma Europe, Oxford, United Kingdom). Коллатамп состоит из бычьего или лошадиного коллагена 1 типа 2.8 mg/cm 2 и гентомицина сульфат 2 mg/cm. Существуют противоречивые сообщения об эффективности коллагена пропитанного антибиотиком в лечении остеомиелита. Ряд авторов считают, что гентамицин с коллагеном снижает количество бактериальных колоний в экспериментальной модели остеомиелита у крысы не менее существенно, чем гентамицин в ПММА [127]. Другие авторы не находят существенных различий в частоте раневой инфекции и заживлении ран при применении гентамицин-коллагеновых губок [128]. Есть авторы, которые отмечают и отрицательные факторы применения коллагена. Так, учитывая, что материал получен из тканей животного происхождения, выявлена его иммуногенность, которая проявляется локальным воспалением в области имплантации. Также нет достоверных данных о скорости биодеградируемости коллагена и степени выделения антибиотика из него. В ряде работ отмечают тормозящее действие «Коллапан Д» на развитие клеток тестовой культуры фибробластов, а также его низкие остеокондуктивные свойства. Сейчас на рынке существует ряд комбинированных препаратов коллагена с различными начинками более устойчивых при высвобождении лекарственного средства [95, с. 98].

Фибрин, который также относят к группе биополимеров, используют в хирургии как пломбировочный материал. При этом его исследуют не только для доставки

антибиотиков [129]. Mader J.T. с коллегами локализовали хирургическим путем у самок новозеландских белых кроликов модель остеомиелита большеберцовой кости метициллин-чувствительным золотистым стафилококком, который лечили с помощью санации с использованием фибринового герметика, нагруженного тобрамицином и сравнивали с цементными шариками, также нагруженными тобрамицином. Предварительные данные показали, что применение фибрина с антибиотиком также эффективно [130]. Отмечается, схожая, как и у коллагена быстрая деградация антибиотика из фибрина, поэтому при использовании низкорастворимых антибиотиков лекарственное средство более длительно диффундирует в очаг инфекции, при этом половина веществ выделяется в первые два дня, что не обеспечивает длительную концентрацию антибиотика в ране. Сейчас, наряду с коллагеном, чаще применяются композитные препараты с фибрином [131]. Так группа ученых протестировали на кролике инъекционный препарат, созданный с помощью тканевой инженерии, содержащий гель-фибрин и ванкомицин. В результате исследования композит не только уничтожил инфекцию, но и ускорил процессы репарации костной ткани [132]. Китайскими учеными invivo также исследуется применение фибрина с антибиотиком и мезенхимальными клетками [117, с. 1173].

Костные трансплантаты, являются «золотым стандартом» в замещении костных дефектов различной этиологии, так как способствуют формированию новой кости и не требуют повторной операции с целью удаления импланта. Для замещения дефекта костной ткани используют ауто-, алло- и деминерализованую кость. В последнее время все больше работ посвящено костной ткани, импрегнированной антибиотиками. В сравнении с костным цементом губчатая кость при определенной обработке может вмещать в себя значительно большее количество препарата, и концен-

трация антибиотика сохраняется высокой в течение нескольких недель [133]. Chen C.E с соавторами использовали губчатую кость, импрегнированную ванкомицином, при лечении остеомиелитических псевдоартрозов у 18 пациентов, из которых у 13 произошло сращение перелома в результате лечения [134]. Основным вопросом остаются методы достижения импрегнации антибиотика в костный трансплантат и период его выведения [135]. Ряд авторов предлагают использовать ионофорез или используют иммуногистохимические методы [102, с. 95]. Другие использовали замороженные стружки после эндопротезирования коленного сустава, которые вымачивали в растворе ванкомицина и гентамицина [136]. Данное исследование показало, что погружение свежезамороженной губчатой кости в антибиотические растворы помогает достичь достаточных концентраций, чтобы предотвратить рецидив инфекции. Деминирализованный костный матрикс также является материалом на основе костной ткани, который применяют для заполнения дефектов. Основу его составляет костный коллаген и белки, которые обеспечивают стимуляцию остеогенеза [137]. Lewis C.S. с соавторами отмечают, что ДКМ, нагруженный гентамицином, способен высвобождать клинически значимые уровни лекарственного средства в течение по меньшей мере 13 дней invitro. Это исследование также показало, что антибиотик, загруженный в трансплантат, не оказывает неблагоприятного воздействия на остеоиндуктивную природу костного матрикса [138]. Отрицательными сторонами применения костных трансплантатов является сложность их заготовки, юридические и этические ограничения, ограниченные ресурсы донорских зон, опасность переломов и хронических болевых синдромов в месте забора донорского материала [102, с. 95]. Заготовка «живой» донорской кости, а именно головки бедренной кости, которая удаляется у пациента вовремя артропластических операций (эндопротезирование

тазобедренного сустава) позволяет избежать эти проблемы. Марбургская система костного банка лежит в основе данной процедуры. Заготовка костного алографта происходит с помощью аппарата для термической обработки Lobator (Telos, Германия). Во время или после обработки проводятся пропитывание головки необходимым антибиотиком и затем уже заполнять костную полость [102, с. 95]. Сульфат кальция издавна используется из-за его структурных свойств, низкой иммунореактивности и способности всасываться. Применение сульфата кальция с тобрамицином выявило, что концентрация тобрамицинав раневом экссудате у животных достигла 11,9 мг/мл в расчете на 1-й день и упала до 2,5 мкг/мл в расчете на седьмой [139]. Элюирование антибиотиков из фосфата кальция отличается в буферных условиях опыта и исследованиях на животных от выделения в естественных условиях. У животных это происходит значительно дольше чем 24 часа в опытах invitro. Silverman и др. разработали метод включения гентамицина в пористую структуру бета-трикальцийфосфат (TCP) путем удержания его в аспирате костного мозга, увеличивая элюирование антибиотика до двух недель [140]. Однако влияние добавления антибиотиков на сульфат кальция полностью не изучено. В исследовании Wu C.C. был описан сульфат кальция, пропитанный гентамицином в различных весовых соотношениях. Добавление гентамицина замедляло превращение полугидрата сульфата кальция в дигидрат и изменяло его кристаллическую микроструктуру. Более высокие количества добавленного гентамицина приводили к более быстрому разложению и снижению механической прочности сульфата кальция [141]. Это исследование показывает, что при внутриоперационном применении следует учитывать увеличенное время схватывания, снижение прочности на сжатие и ускоренное разрушение пропитанных гентамицином заменителей костного трансплантата сульфата кальция. Отрицательными сторонами сульфата кальция являются

быстрая дегидратация и наличие небольшого цитотоксического действия, наличие фиброзных разрастаний на границе с регенерирующей костью, что увеличивает риск переломов [142, 143]. Поэтому все большее распространение получают применение композитных препаратов сульфата кальция с другими биоматериалами (гидроксиапатитом кальция, кальцием карбонатом и др.) в различных соотношениях, такие как Cerament-G, Herafill-G, OsteoSet-t, PerOssal, Stimulant-G [142, с. 2677;144;145;146]. Ряд авторов провели исследование и получили положительные результаты лечения при применении так называемых керамических костей, состоящих из гидроксиапатита, кальция сульфата и гентамицина [147].

Несмотря на то, что полимеры полимолочной кислоты используются в ортопедии в течение 30 лет, группа синтетических полимеров считается одной из новых групп биоразлагаемых материалов [105, с. 415;144, с. 225]. В последнее время, использование имплантов данной группы в экспериментах широко публикуется в литературе. LiuS.J.и ChanE.C., измеряли в естественных условиях вымывание ванкомицина из бусин поли (D, L) -lactide-co-гликолида (PLGA) у новозеландских кроликов и обнаружили, что концентрация антибиотика сохраняется в сероме в течение 55 дней [148]. Мадер и др. обнаружили invivo увеличенное выделение клиндамицина, тобромицина и ванкомицина из PLA and PL: CG в сравнении с полиметакрилатом [123, с. 58]. Хуанг и др. разработали сверхтонкие волокна нанометры в диаметре, наружной оболочкой которых был поликапролактон, а ресвератрол (RT, своего рода антиоксидант) и гентамицина сульфат (GS) были использованы в качестве внутренних слоев или стержней [149]. Однако основное количество публикаций описывают небольшое число случаев in vivo без четкой детализации, проработанного дизайна исследования и неудовлетворительной статистической обработки данных.

Коммерческие формы синтетических полимеров, как и биозаполнителей содержат определенный антибиотик в своей структуре, что затрудняет их применение при наличии у пациента резистентных к этому антибиотику штаммов и не дают возможности применить в лечении сразу несколько антибиотиков разных групп.

Совершенствование антибиотиков достигло своего апогея. В хирургической технике применяется множество сложных аппаратов и имплантов, позволяющих добиться чистоты в раневом канале. Унификация в этом направлении приходит с применением робототехники. В заполнении образовавшихся костных полостей имеется широкий выбор биоматериалов. Дальнейшее восполнение костных дефектов мы видим во внедрении аддитивных технологий.

Несомненно, наряду с хирургическим лечением, открытие новых препаратов позволяющих доставить лекарственное вещество в очаг имеет большую перспективу и важное значение в эрадикации инфекции. Несмотря на разнообразие костных заполнителей стоит отметить, что у каждого из них есть свои недостатки и многие из них, в настоящее время не прошли все этапы клинического исследования и не показывают однозначный положительный результат в лечении.

Все это свидетельствует о необходимости продолжать исследования в поисках более лучших методов лечения хронического остеомиелита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический остеомиелит представляет собой прогрессирующий воспалительный процесс, вызываемый патогенами, приводящий к разрушению костей и образованию секвестра. Он может проявляться периодами затишья различной продолжительности, в то время как его возникновение, тип, тяжесть и прогноз являются многофакторными. «Золотым стандартом» диагностики хронического остеомиелита является наличие положительного посева культур кости и гистопатологическое исследование кости.

Его лечение остается сложной задачей для лечащего врача с мультидисциплинарным подходом, с участием радиологов, микробиологов, с опытом работы в области инфекционных заболеваний, травматологов-ортопедов и пластических хирургов. Лечение следует подбирать для каждого пациента в соответствии с серьезностью и продолжительностью симптомов, а также с клинической и радиологической реакцией на лечение.

Несмотря на создание новых антимикробных препаратов и применение современных технологий во время операций частота неудовлетворительных результатов и рецидивов остается на прежнем уровне. Сегодня лечение хронического остеомиелита состоит из системной терапии антибиотиками и радикальной хирургической обработки очага костной инфекции. Микробный спектр и антибиотикочувствительность является индивидуальным показателями для каждого стационара и могут отличаться друг от друга. В литературе отмечают увеличение количества метиленрезистентных штаммов стафилококка, рост образования биопленок микробных штаммов грамотрицательной флоры и ее резистентность ко многим препаратам.

Системная антибактериальная терапия не обеспечивает необходимую концентрацию антибиотика в очаге инфекции,

а тщательная хирургическая обработка не может полностью удалить все микробные штаммы, что говорит о необходимости использования дополнительно локального транспорта антибиотика. Как показали исследования, основными проблемами в лечении ХО является незнание микробного пейзажа, рост и постоянное изменение антибиотикорезистентности микробных штаммов в стационаре, низкая концентрация антибиотика в очаге инфекции из-за недостаточного кровоснабжения некротических тканей. Проблемами хирургического лечения является трудность проведения радикальной хирургической обработки из-за распространенности процесса между мягкими тканями и металлическими конструкциями, возможность персистенции микробных штаммов внутриклеточно, наличие дефектов костной ткани после проведенной обработки. Исходя из вышеперечисленных проблем, можно сделать вывод, что для успешного лечения ХО необходимо знание антибиотикорезистентности микробного спектра для назначения эффективного этиологичекого лечения, обеспечение тщательной хирургической обработки очага инфекции, увеличение локальной концентрации антибиотика в ране и заполнение образовавшегося после обработки костного дефекта.

Во всех случаях следует рассматривать комбинированное противомикробное и хирургическое лечение, включая надлежащее лечение мертвого пространства и последующую реконструкцию. Рецидив может произойти даже после явно успешного лечения, что существенно влияет на качество жизни пациентов и является значительным финансовым бременем для любой системы здравоохранения. Хорошее понимание этиологии, механизмов инфекции и патофизиологии хронического остеомиелита может помочь лечащему врачу индивидуализировать лечение для каждого пациента. Дальнейшие исследования биокинетики различных патогенов, включая свойства биопленки, могут помочь в

разработке новых методов лечения хронического остеомиелита.

Практические рекомендации. Пациентам с хроническим остеомиелитом необходимо назначить полноценную этиологическую и патогенетическую терапию или подобрать эффективную эмпирическую терапию до прихода бактериологического анализа. Микробный пейзаж и антибиотикограмма может варьировать в зависимости от стационара или отделения. Для получения знаний в области изменения микробного спектра и антибиотикочувствительности пациентов с хроническим остеомиелитом в лечебном учреждении рекомендуется проводить постоянный мониторинг микробных штаммов и их чувствительности к антибиотикам в каждом стационаре.

Рекомендуется разработать направление на бактериологическое исследование в лабораторию с перечислением антибиотиков, используемых в стационаре.

Анализ чувствительности микробных штаммов вызывающих хронический посттравматический остеомиелит показал, что для срочной антибиотикотерапии рекомендуются следующие антибиотики: сочетание гентомицина или цефолоспоринов 3 поколения с фторхинолонами. Для регистрации и анализа динамики изменений клинико-лабораторных и инструментальных данных, а также результатов лечения пациентов с хроническим остеомиелитом рекомендуется использовать в специализированных отделениях разработанную систему регистрации данных пациентов с ХО. Внедрение данной системы позволит проводить анализ изменений бактериологического спектра и антибиотикочувствительности в ЛПУ, а также проводить динамическое наблюдение за результатами лечения.

Для повышения эффективности оперативного лечения пациентам с хроническим остеомиелитом рекомендуется применять системную антибиотикотерапию одновременно с

локальным транспортом антибиотиков непосредственно в очаг инфекции. Применение разработанного устройства для доставки биодеградируемого материала Perossal в гнойно-некротический очаг уменьшает травматичность операции, позволяет закрыть дефект костной ткани с одновременным сохранением высокой концентрации антибиотиков непосредственно в очаге инфекции.

У пациентов с хроническим интрамедуллярным остеомиелитом рекомендуется проводить хирургическую санацию кости и осуществлять введение биодеградируемого препарата с антибиотиком на всем протяженнии костно-мозгового канала.

Вопросы тестового контроля

1 Назовите признаки характерные для травматического остеомиелита

A повышение температуры
B наличие свищей
C трофические нарушения
D рубцовые изменения мыши и кожи после заживления ран
E **все вышеперечисленное**

2 Какой метод исследования позволяет получить пространственное представление о расположении и объеме полостей, затеков при травматическом остеомиелите?

A рентгенография
B доплерография
C **фистулография**
D пункция
E ангиография

3 Для пломбировки секвестральной полости при хроническом остеомиелите Не применяется:

A хрящ;
B **подкожная жировая клетчатка;**
C спонгиозная масса кости;
D мышца;
E кровяной сгусток.

4 Нельзя отнести к первично-хроническому остеомиелиту:

A абсцесс Броди;
B остеомиелитГарре;
C остеомиелитОлье;
D **посттравматический остеомиелит**
E Гематогенный остеомиелит

5 Форма остеомиелита

A эритематозный
B булезный
C **гематогенный**
D стволовой
E острый

6 Какой из перечисленных микробов чаще всего вызывает остеомиелит?
A синегнойная палочка
B кишечная палочка
C **золотистый стафилококк**
D стрептококк
E протеи

7 Какие из перечисленных форм остеомиелита относятся к клиническим формам?

A острый гематогенный остеомиелит
B посттравматический остеомиелит

C огнестрельный остеомиелит
D абсцесс Броди
E **все вышеперечисленные**

8 Посттравматический остеомиелит часто возникает после:

A закрытого перелома костей
B **открытого перелома костей**
C вывиха суставов
D ушибов мягких тканей
E трещины костей

9 Назовите операцию, применяемую при остеомиелите?

A костная пластика
B интрамедуллярный остеосинтез
C экстрамедуллярный остеосинтез
D **некросеквестрэктомия**
E лавсанопластика

10 В лечение остеомиелита особую роль играет назначение препаратов, кроме:
A антибиотики
B сульфаниламиды
C иммунопрепараты
D белковые препараты и кровь
E **транквилизаторы**

11 Какой клинический признак не характерен для посттравматического остеомиелита?
A отек конечности
B повышение температуры
C **гангрена пальцев стопы**
D боль в области перелома

E гноетечение из раны

12 Какой признак характерен для обострения посттравматического остеомиелита?

A нормальная температура

B цианоз конечности

C **высокая температура**

D слоновость конечности

E гангрена пальцев

13 Какой из перечисленных местных симптомов не характерен для посттравматического остеомиелита?

A высокое внутрикостное давление

B гноетечение из раны

C отек конечности

D гиперемия кожи вокруг раны

E **наличие газа**

14 Больной 26 лет поступил в отделение по поводу хронического остеомиелита нижней трети правого бедра. Два года назад получил открытый перелом бедра, который осложнился остеомиелитом. В настоящее время имеется свищ, который функционирует больше 6 месяцев. Какими исследованием можно доказать ход свища и причину, обуславливающую функционирование свища?

A **выполнитьфистуллографию, МРТ**

B выполнить обычную рентгенограмму

C ангиография

D выполнить КТ

E выполнить пневмографию свища

15 Хронический остеомиелит характеризуется триадой основных признаков:

A Высокой температурой, отеком и резкими болями

B Гангреной стопы, ухудшением кровоснабжения,

наличием газа в подкожно-жировой клетчатки

C **Рецидивирующим течением, наличием секвестра (или остеомиелитической полости), гнойным свищом**

D Эритемой, слоновостью, наличием длительно незаживающих язв

E Гипертермия, флюктуация, наличие дефекта костной ткани

16 Оптимальное лечение хроническогопосттравматичекого остеомиелита должно включать (выбрать наиболее полный ответ):

A **Стабилизацию перелома, способствовать биологическому восстановлению костных дефектов и уничтожить бактериальную инфекцию.**

B Удаление некротической ткани и секвестров, применение локального транспорта антибиотиков

C Системное введение антибиотиков

D Стабилизацию перелома с помощью интрамедуллярного остеосинтеза, уничтожение бактериальной инфекции

E Использование только хирургических методов лечения

17 Отрицательными сторонами применения костных трансплантатов является

A Сложность их заготовки

B юридические и этические ограничения

C ограниченные ресурсы донорских зон

D опасность переломов и хронических болевых синдромов в месте забора донорского материала

E **Все перечисленное**

18 Остеомиелит конечности с наличием сепсиса или признаками амилоидоза паренхиматозных органов требует

A **ампутации как восстановительной операции**

B многочисленныйсеквестрэктомии
C костной пластики с наложением компрессионно-дистракционного аппарата
D с постоянным длительным орошением и дренированием раны с последующей миофасциально-дерматомной пластикой
E Использование локального транспорта антибиотиков

19 Отрицательными сторонами применения костного цемента является
A Постепенное высвобождение антибиотика
B Возможность применение нескольких антибиотиков одновременно
C **Необходимость повторной операции для их удаления**
D Одномоментное высвобождение антибиотика в рану
E Наличие остеокондуктивный свойств

20 Больной 26 лет поступил в отделение по поводу хронического остеомиелита нижней трети правого бедра Два года назад получил открытый перелом бедра с осложнением В настоящее время имеется свищ функционирующий больше 6 месяцев Какими исследованиями можно доказать ход свища и причину обуславливающую функционирование свища?
A **Фистулографией**
B Рентгенографией
C Пневмографией свища
D УЗИ
E Сцинтиграфией

Ситуационные задачи

1. Больной 26 лет поступил в отделение по поводу хронического остеомиелита нижней трети правого бедра Два года назад получил открытый перелом бедра с осложнением В настоящее время имеется свищ функционирующий больше 6 месяцев Какими исследованиями можно доказать ход свища и причину обуславливающую функционирование свища
Ответ: выполнить фистулограмму или МРТ с контрастированием

2. Больной 20 лет обратился к врачу по поводу хронического остеомиелита свищевая форма. Какоймикроорганизм чаще всего вызывает данное заболевание?
Ответ: золотистый стафилококк

3. Обратился больной 25 лет посттравматическим остеомиелитом правой стопы. Какой признаки характерен для обострения посттравматического остеомиелита
Ответ: высокая температура, отек, гипертермия, флюктуация и/или наличие функционирующего свищевого хода.

4. Женщина 40 лет, после автодорожной травмы была доставлена в приемное отделение городской клинической больницы с диагнозом: открытый перелом с/3 левого бедра. Была произведена первичная хирургическая обработка раны с наложением спице-стержневого аппарата на левое бедро. После заживления раны больная была выписана из стационара на амбулаторное лечение. Через 4 недели больная вновь обратилась в приемное отделение с жалобами на повышение температуры, в области левого бедра имеется гиперемия отек, из послеоперационной раны гнойное отделяемое. На рентгенографии левого бедра выявлено резорбция концов костных фрагментов (повышенная

прозрачность и зазубренность контуров), очаги деструкции. Диагноз, дополнительные методы исследования.
Ответ:1. Посттравматический остеомиелит левого бедра

2. Фистулография

Эталоны ответов

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
E	C	B	D	C	C	E	B	D	E
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
C	C	E	A	C	A	E	A	C	A

ЛИТЕРАТУРА

1. Klenerman L. A history of osteomyelitis from the Journal of Bone and Joint Surgery: 1948 to 2006. J Bone Joint Surg [Br] 2007;89:667-70
2. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. **Lancet** 2004;364:369-79
3. Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. **Cochrane Database Syst Rev** 2013;9:CD004439
4. Jorge LS, Chueire AG, Rossit AR. Osteomyelitis: a current challenge. **Braz J Infect Dis** 2010;14:310-315
5. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. **Clin Infect Dis** 2012;54:393-407
6. Parsons B, Strauss E. Surgical management of chronic osteomyelitis. **Am J Surg** 2004;188(Suppl):57-66
7. Hatzenbuehler J, Pulling TJ. Diagnosis and management of osteomyelitis. **Am Fam Physician** 2011;84:1027-33
8. Sia IG, Berbari EF. Infection and musculoskeletal conditions: osteomyelitis. **Best Pract Res Clin Rheumatol** 2006; 20:1065-81
9. Амирасланов Ю.А., Митиш В.А., Борисов И.В. Современная классификация остеомиелита. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2011, №4(80)
10. Cierny G3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. Clin Orthop Relat Res 2003;(414):7-24
11. Gogia J.S., Meehan J.P., Di Cesare P.E., Jamali A.A. Local Antibiotic Therapy in Osteomyelitis // Seminars in Plastic Surgery. – 2009. – Vol. 23, №2. – P. 100-107
12. 17 Wagner C., Kondella K., Bernschneider T., Heppert V., Wentzensen A., Hänsch G.M. Post-Traumatic Osteomyelitis:

Analysis of Inflammatory Cells Recruited into the Site of Infection // Shock. – 2003. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 503-510
13. Issa K., Diebo B.G., Faloon M., Naziri Q., Pourtaheri S., Paulino C.B., Emami A. The Epidemiology of Vertebral Osteomyelitis in the United States From 1998 to 2013. // Clinical Spine Surgery. – 2017. – Vol. 31, Iss. 2. – P. 102-108
14. Fischer B., Vaudaux P., Magnin M., Yousti El Mestikawy, Vasey H., Lew D.P., Proctor R.A. Novel Animal Model for Studying the Molecular Mechanisms // Journal of Orthopaedic Research. – 1996. – Vol. 14, Iss. 6. – P. 914-920
15. Шипицына И.В., Осипова Е.В., Розова Л.В. Адгезивная способность клинических штаммов enterobacter cloacae, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, и их чувствительность к антимикробным препаратам // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 273-279
16. Costerton W., Veeh R., Shirtliff M., Pasmore M., Post C., Ehrlich G. The Application of Biofilm Science to the Study and Control of Chronic Bacterial Infections // The Journal of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 112, Iss. 10. – P. 1466-1477
17. Stewart P.S. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacterial Biofilms // International Journal of Medical Microbiology. – 2002. – Vol. 292, Iss. 10. – P. 107-117
18. Jiang N., Ma Y.F., Jiang Y., Zhao X.Q., Xie G.P., Hu Y.J., Qin C.H., Yu B. Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients // Medicine. – 2015. – Vol. 94, № 42. – P. 1-7
19. Hudson M.C., Ramp W.K., Nicholson N.C., Williams A.S., Nousiainen M.T. Internalization of Staphylococcus Aureus by Cultured Osteoblasts // Microbial Pathogenesis. – 1995. – Vol. 19, Iss. 6. – P. 409-419

20. Sinha B., François P.P., Nüsse O., Foti M., Hartford O.M., Vaudaux P., Foster T.J., Lew D.P., Herrmann M., Krause K.H. Fibronectin-Binding Protein Acts as Staphylococcus Aureus Invasin via Fibronectin Bridging to Integrin Alpha5Beta1 // Cellular Microbiology. – 1999. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 101-117
21. Петухов В.И., Булавкин В.П., Окулич В.К., Плотников Ф.В. Рациональное использование антибиотиков в лечении посттравматического остеомиелита с учетом динамики изменения резистентности // Новости Хирурги. – 2012. – Т. 20, №12. – С. 76-79
22. Клюшин Н.М., Аранович А.М., Шляхов В.И., Злобин А.В. Новые техно-логии лечения больных хроническим остеомиелитом – итог сорокалетнего опыта применения метода чрескостного остеосинтеза // Гений Ортопедии. – 2011. – № 2. – С. 27-33
23. Исмаилов А.С., Миронюк Н.В., Исмагамбетова Б.А. Антибиотикотерапия у больных с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей // Вестник хирургии Казахстан. – 2012. – №1. – 203 с.
24. Калина Н.В. Динамика микрофлоры раневого остеомиелита при сочетанном применении имозимазы и лавасепта в лечении больных: автореф. ... к.м.н.: 03.00.07. – Астана, 2002. – 28 с.
25. Ботаев Р.С. Совершенствование диагностики и методов комплексного лечения хронического остеомиелита длинных колстей конечностей: автореф. ... к.м.н.: 14.00.22. – Астана, 2007. – 22 с.
26. Мамалинов Г.К. Хирургическое лечение хронического остеомиелита: автореф. дисс. ... д.м.н.: 14.00.27. – Алматы, 2001. – 46 с.
27. Ciampolini J., Harding K.G. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? //

Postgraduate Medical Journal. – 2000. – Vol. 76, Iss. 898. – P. 479-483
28. Lew D.P., Waldvogel F.A. Osteomyelitis // Lancet. – 2004. – Vol. 364, Iss. 9431. – P. 369-379
29. Вишневский А.А., Бабак С.В. Неспецифический остеомиелит позвоночника, вызванный метициллин-резистентным стафилококком: рациональная антибиотикотерапия // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, №3. – С. 39-44.
30. Федянин С.Д., Окулич В.К., Конопелько Е.А., Коваленко А.А., Криштопов Л.Е., Сачек М.Г., Соколовский В.О. Сравнительный анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам основных возбудителей хирургических инфекций в стационарах города витебска // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 73-79.
31. Moran E., Byren I., Atkins B.L. The diagnosis and management of prosthetic joint infections // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2010. – Vol. 65, Iss. 3. – P. 45-54
32. Jorge L.S., Chueire A.G., Baptista Rossit A.R. Osteomyelitis: a current challenge // The Brazilian Journal Infections Diseases. – 2010. – Vol. 14, Iss. 3. – P. 310-315
33. 36 Crnich C.J., Safdar N., Maki D.G. Infections Associated with Indwelling Medical Devices. – Washington: ASM Press, 2001. – P. 173-209.
34. Gomes D., Pereira M., Bettencourt A.F. Osteomyelitis: an overview of antimicrobial therapy // Brazilian Journal of Pharmaceutical Science. – 2013. – Vol. 49, № 1. – P. 13-27
35. Niama H. Management of Chronic Osteomylitis // Al – Kindy Col Med Journal. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 103-107.
36. Chihara S., Segreti J. Osteomyelitis // Disease-a-Month. – 2010. – Vol. 56, Iss. 1. – P. 6-31.

37. Mackowiak P.A., Jones S.A., Smith J.W. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis // JAMA. – 1978. – Vol. 239, Iss. 26. – P. 2772-2775.
38. Calhoun J.H., Mader J.T. Musculoskeletal Infections. – FL: CRC Press, 2003– 648 p.
39. Кошанова А.А., Абиев Т.М., Горошко О.В., Сагинова Д.А. Описание микробного пейзажа у больных с хроническим остеомиелитом на базе гнойного отделения «ОЦТО имени профессора Х.Ж. Макажанова» // Травматология және ортопедия. – 2017. – № 3-4 (41-42). – С. 186-191.
40. Клюшин Н.М., Шляхов В.И., Чакушиш Б.Э., Злобин А.В., Бурнашов С.И., Абабков Ю.В., Михайлов А.Г. Чрезкостный остеосинтез в лечении больных с хроническим остеомиелитом после эндопротезирования крупных сутсавов // Гений ортопедии. – 2010. – №2. – С. 37-42.
41. Uskoković V., Desai T.A. In Vitro Analysis of Nanoparticulate Hydroxyapatite. Chitosan Composites as Potential Drug Delivery Platforms for the Sustained Release of Antibiotics in the Treatment of Osteomyelitis // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2014. –Vol. 103, Iss. 2. – P. 567-579
42. Caputo G.M., Cavanagh P.R., Ulbrecht J.S., Gibbons G.W., Karchmer A.W. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes // The New England Journal of Medicine. – 1994. – Vol. 331, Iss. 13. – P. 854-860.
43. Mouzopoulos G, Kanakaris NK, Kontakis G, et al.. Management of bone infections in adults: the surgeon’s and microbiologist’s perspectives. Injury 2011;42:S18-S23.
44. Panteli M, Puttaswamaiah R, Lowenberg DW, Giannoudis PV. Malignant transformation in chronic osteomyelitis: recognition and principles of management.

45. Altay M, Arikan M, Yildiz Y, Saglik Y. Squamous cell carcinoma arising in chronic osteomyelitis in foot and ankle. **Foot Ankle Int** 2004;25:805-9.
46. Kerr-Valentic MA, Samimi K, Rohlen BH, Agarwal JP, Rockwell WB. Marjolin's ulcer: modern analysis of an ancient problem. **Plast Reconstr Surg** 2009;123:184-91.
47. Onah II, Olaitan PB, Ogbonnaya IS, Onuigbo WI. Marjolin's ulcer (correction of ucler) at a Nigerian hospital (1993-2003). **J Plast Reconstr Aesthet Surg** 2006;59:565-6.
48. Ogawa B, Chen M, Margolis J, Schiller FJ, Schnall SB. Marjolin's ulcer arising at the elbow: a case report and literature review. Hand (N Y) 2006;1:89-93
49. Zuluaga A.F., Galvis W., Saldarriaga J.G., Agudelo M., Salazar B.E., Vesga O. Etiologic Diagnosis of Chronic Osteomyelitis // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166, Iss. 1. – P. 95-100.
50. Mousa H.A. Evaluation of sinus-track cultures in chronic bone infection // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 1997. – Vol.79, Iss. 4. – P. 567-569.
51. Patzakis M.J., Wilkins J., Kumar J., Holtom P., Greenbaum B., Ressler R. Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones. A prospective study // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 1994. – Vol.76, Iss. 5. – P. 664-666.
52. Abdul-Karim F.W., McGinnis M.G., Kraay M., Emancipator S.N., Goldberg V. Frozen section biopsy assessment for the presence of polymorphonuclear leukocytes in patients undergoing revision of arthroplasties // Modern Pathology. – 1998. – Vol. 11, Iss. 5. – P. 427-431.
53. Ehrlich, G.D., DeMeo, P.J., Costerton, J.W., Winkler, H. Culture Negative Orthopedic Biofilm Infections // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2012. – P. 25-30.
54. Schäfer P., Fink B., Sandow D., Margull A., Berger I., Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late

periprosthetic joint infection: a promising strategy // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol.47, Iss. 11. – P. 1403-1409.
55. Hofmann S.R., Böttger F., Range U., Lück C., Morbach H., Girschick H.J., Suttorp M., Hedrich C.M. Serum Interleukin-6 and CCL11/Eotaxin May Be Suitable Biomarkers for the Diagnosis of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis // Frontiers in Pediatrics. – 2017. – Vol. 256. – 11 p.
56. Fink B., Makowiak C., Fuerst M., Berger I., Schäfer P., Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration, aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prostheticinfection of total knee replacements // The Bone & Joint Journal. – 2008. – Vol. 90, № 7. – P. 874-878.
57. Rochford E.T.J., Sabaté Brescó M., Zeiter S., Kluge K., Poulsson A., Ziegler M., Richards R.G., O'Mahony L., Moriarty T.F. Monitoring immune responses in a mouse model of fracture fixation with and without Staphylococcus aureus osteomyelitis // Bone. – 2016. – Vol. 83. – P. 82-92.
58. Hofmann S.R., Kubasch A.S., Range U., Laass M.W., Morbach H., Girschick H.J., Hedrich C.M. Serum biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // Rheumatology International. – 2016. – Vol. 36, Iss. 6. – P. 769-779.
59. Gedbjerg N., LaRosa R., Hunter J.G., Varrone J.J., Kates S.L., Schwarz E.M., Daiss J.L. Anti-Glucosaminidase IgG in Sera as a Biomarker of Host Immunity Against Staphylococcus aureus in Orthopaedic Surgery Patients // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 2013. – Vol. 95, Iss. 22. – 171 p.
60. Wagner J.M., Jaurich H., Wallner C., Abraham S., Becerikli M., Dadras M., Harati K., Duhan V., Khairnar V., Lehnhardt M., Behr B. Diminished bone regeneration after debridement of posttraumatic osteomyelitis is accompanied by altered

cytokine lefrovels, elevated B cell activity, and increased osteoclast activity // Journal of Orthopaedic Research . – 2017. – Vol. 35, Iss. 11. – P. 2425-2434.
61. Restrepo S.C., Giménez C.R., McCarthy K. Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts // Rheumatic Disease Clinics of North America. – 2003. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 89-109.
62. Kaim A.H., Gross T., von Schulthess G.K. Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis // European Radiology. – 2002. – Vol. 12, Iss. 5. – P. 1193-1202.
63. Ledermann H.P., Kaim A., Bongartz G., Steinbrich W. Pitfalls and limitations of MRI in chronic posttraumatic osteomyelitis // European Radiology. – 2000. – Vol. 10, Iss. 11. – P. 1815-1823.
64. Guhlmann A., Brecht-Krauss D., Suger G., Glatting G., Kotzerke J., Kinzl L., Reske S.N. Chronic osteomyelitis: detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings // Radiology. – 1998. – Vol. 206, № 3. – P. 749-754.
65. Stein H., Lerner A. Advances in the treatment of chronic osteomyelitis. // Orthopaedics and Trauma. – 2001. – Vol. 15, Iss. 6. – P. 451-456
66. Panteli M, Giannoudis P.V. Chronic osteomyelitis: what the surgeon needs to know. //EFORT Open Reviews. – 2016. – Vol. 1, Iss. 5. – P. 128-135
67. Leung A.H., Hawthorn B.R., Simpson A.H. The Effectiveness of Local Antibiotics in Treating Chronic Osteomyelitis in a Cohort of 50 Patients with an Average of 4 Years Follow-Up // The Open Orthopaedics Journal. – 2015. – Vol. 9. – P. 372-378.
68. Kollef M.H. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for hospitalized patients // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – Vol. 31. – P. 131-138.

69. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – М.: НИИАХ СГМА, 2007. – 420 с.
70. Семак М.В. Проблемы лечения хронического послеоперационного остеомиелита конечностей в условиях гнойно-септического отделения многопрофильного стационара и пути их решения: дис. ... к.м.н.: 14.01.17. – СПб., 2014. – 134 с.
71. Исмаилов А.С. Комплексное хирургическое лечение хронического остеомиелита длинных трубчатых костей: автореф. ... д.м.н: 14.00.27. – Астана, 2010. – 37 с.
72. Darley E.S., MacGowan A.P. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections // Journal of Antimicrobial Chemotherapyю. – 2004. – Vol. 53, Iss. 6. – P. 928-935.
73. Тулеубаев Б.Е., Кошанова А.А., Сагинова Д.А. Микробный пейзаж у больных хроническим остеомиелитом и бактериологическая эффективность локального транспорта антибиотика на штаммы S.aureus // Медицина. – Алматы. 2017. – №1. – С. 44-48.
74. Киричек Л.Т. Антибиотики в современной химиотерапии. // Международный медицинский журнал. – 2003. – №1. – С. 118-122.
75. Гайко Г.В., Бидненко С.И. Костно-гнойная инфекция: возбудители и антибиотикотерапия // Искусство лечения. – 2004. – №8(14). – С. 60-65.
76. Яковлев С.В., Проценко Д.Н. Линезолид: новые возможности терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными микроорганизмами // Инфекция и антимикробная терапия. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 64-68.
77. Chen C.J., Chiu C.H., Lin T.Y., Lee Z.L., Yang W.E., Huang Y.C. Experience with linezolid therapy in children with

osteoarticular infections // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2007. – Vol. 26, Iss. 11. – P. 985-988.
78. Senneville E., Yazdanpanah Y., Cazaubiel M., Cordonnier M., Valette M., Beltrand E., Khazarjian A., Maulin L., Alfandari S., Caillaux M., Dubreuil L., Mouton Y. Senneville E. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2001. – Vol. 48, Iss. 6. – P. 927-930.
79. Widmer A.F. New Developments in Diagnosis and Treatment // Clinical Infectious Diseases. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 94-106.
80. Stengel D., Bauwens K., Sehouli J., Ekkernkamp A., Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections // THE LANCET INFectious Diseases. – 2001. – Vol. 1. – P. 175-188.
81. Zimmerli W., Widmer A.F., Blatter M., Frei R., Ochsner P.E. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant–related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group // JAMA. – 1998. – Vol. 279, Iss. 19. – P. 1537-1541.
82. John A.K., Baldoni D., Haschke M., Rentsch K., Schaerli P., Zimmerli W., Trampuz A. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of combination with rifampin // Antimicrob Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, Iss. 7. – P. 2719-2724.
83. Baldoni D., Haschke M., Rajacic Z., Zimmerli W., Trampuz A. Linezolid alone or combined with rifampin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in experimental foreign-body infection // Antimicrobial Agents Chemotherapy. – 2009. – Vol. 53, Iss. 3. – P. 1142-1148.

84. Cooper H. J., Berliner Z., Bas M., Hepinstall M., Rodriguez J., Jose A. Management of Periprosthetic Joint Infection Following Total Hip Arthroplasty: The One-Stage Exchange // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2018. – Vol. 26, Iss. 1. – 26 p.
85. Byren I., Bejon P., Atkins B.L., Angus B., Masters S., McLardy-Smith P., Gundle R., Berendt A. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with «DAIR» (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome // Journal of Antimicrobial Chemotherap. – 2009. – Vol. 63, Iss. 6. – P. 1264-1271.
86. Uskoković V. Nanostructured Platforms for the Sustained and Local Delivery of Antibiotics in the Treatment of Osteomyelitis // Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2015. – Vol. 32, Iss. 1. – P. 1-59.
87. Tiemann A.H., Hofmann G.O. Principles of the therapy of bone infections in adult extremities. Are there any new developments? // Strategies in Trauma and Limb Reconstruction. – 2009. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 57-64.
88. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №2. – Р. 118-121.
89. Dombrowski E.T., Dunn A.W. Treatment of osteomyelitis by débridement and closed wound irrigation-suction // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1965. – Vol. 43. – P. 215-231.
90. Митрофанов В.Н., Живцов О.П. Опыт применения ультразвуковой кавитации при лечении пациентов с хроническим полостным остеомиелитом // Медицинский альманах. – 2013. – № 3. – С. 115-116.
91. Тулеубаев Б.Е., Курмангалиев Д.Т.,Абиев Т. М., Мукашева Ш.М., Кошанова А.А., Сагинова Д.А. Negative

pressure therapy as surgical management of the infection wounds after trauma in children // European Wound Management Association. – 2018 // ewma.conference2web.com. 09.05.2018.
92. Сагинова Д.А., Ташметов Э.Р., Рустамбек И.Ф., Ем М.А. Our treatment experience and outcomes of osteomyelitis in children // International Student Congress ISC. – 2017. – 136 p.
93. Столяров Е.А., Батаков Е.А., Алексеев Д.Г., Батаков В.Е. Замещение остаточных костных полостей после некрсеквестрэктомии при хроническом остеомиелите // Гений ортопедии. – 2009. – №4. – С. 11-16.
94. Дзюба Г.Г., Резник Л.Б., Ерофеев С.А., Павлинов Г.Б. Экспериментальное обоснование формообразовательной и санирующей функции цементных спейсеров в лечении периэндопротезного остеомиелита области тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2012. – №4. – С. 10-14.
95. Тулеубаев Б.Е., Кошанова А.А., Сагинова Д.А. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиттің емінде қолданылатын замануи биоыдыраушы материалдар // Медицина және экология. – Караганда, 2017. – № 3 (84). – С. 42-49.
96. Garcia E.J., Sieg R.N., Abdelgawad A.A. Local application of free antibiotic powder in the treatment of osteomyelitis in a rat model // Orthopedics. – 2013. – Vol. 36, Iss. 8. – P. 986-989.
97. Волошин В.П., Еремин А.В., Ошкуков С.А., Литвинов В.В., Дементьев И.М. Местное действие антибиотика при лечении инфекции костей и суставов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5. – С. 1-6.
98. Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Абиев Т.М., Давлетбаев М.Ж., Кошанова А.А. Местная антибактериальная терапия остеомиелита с использованием

нерассасывающихся материалов (обзор литературы) // Медицинские новости Грузии. – 2016. – №6. – С. 20-26.
99. Breusch S.J., Malchau H. The well-cemented total hip arthroplasty: theory and practice. – Berlin: Medizin.Verlag, Heidel berg: Springer, 2005. – 377 p.
100. Лоскутов А.Е., Васильеченко Е.В. Костный цемент в эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы) // Літопис травматології та ортопедії. – 2013. – № 1-2. – С. 188-193.
101. Klemm K. Gentamicin-PMMA-beads in treating bone and soft tissue infections (author's transl) // Zentralblatt für Chirurgie. – 1979. – Vol. 104. – P. 934-942.
102. Божкова С.А., Новокшонова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотико-терапии перипротезной инфекции и Остеомиелита (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2015. – Т. 3, № 77. – С. 92-103.
103. Пахомов И. А. Реконструктивно-пластическое хирургическое лечение хронического остеомиелита пяточной кости, осложненного коллапсом мягких тканей стопы // Гений ортопедии. – 2011. – №3. – С. 28-32.
104. Сагинова Д.А. Локальное использование биодегради-руемых материалов в лечении хронического остеомиелита (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. – 2018. – №1. – С. 199-204.
105. Mader J.T., Calhoun J., Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1997. – Vol. 41, Iss. 2. – P. 415-418.
106. Baker A.S., Greenham L.W. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 1988. – Vol. 70, Iss. 10. – P. 1551-1557.

107. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Грицюк А.А., Кузьмин П.Д., и др. Локальная антибиотика профилактика при эндопротезировании крупных суставов (литературный обзор) // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 20. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 44-56.
108. Klemm K. The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections // Clinical Microbiology and Infection. – 2001. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 28-31.
109. Hoff S.F., Fitzgerald R.H. Jr., Kelly P.J. The depot administration of penicillin G and gentamicin in acrylic bone cement // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 1981. – Vol. 63, Iss. 5. – P. 798-804.
110. Wahlig H., Dingeldein E., Bergmann R., Reuss K. The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study // The Journal of Bone & Joint Surgery. British Edition. – 1978. – Vol. 60. – P. 270-275.
111. Neut D., van de Belt H., van Horn J.R., van der Mei H.C., Busscher H.J. Residual gentamicin-release from antibioticloaded polymethylmethacrylate beads after 5 years of implantation // Biomaterials. – 2003. – Vol. 24. – P. 1829-1831.
112. Penner M.J., Masri B.A., Duncan C.P. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bonecement // The Journal of Arthroplasty. – 1996. – Vol. 11, Iss. 8. – P. 939-944.
113. Adams K., Couch L., Cierny G., Calhoun J., Mader J.T. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibioticimpregnated polymethylmethacrylate beads//Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1992. – Vol. 278. – P. 244-252.
114. Seeley S.K., Seeley J.V., Telehowski P., Martin S., Tavakoli M., Colton S.L., Larson B., Forrester P., Atkinson P.J. Volume and surface area study of tobramycin-

polymethylmethacrylate beads // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2004. – Vol. 420. – P. 298-303.
115. Афиногенов Г.Е., Тихилов Р.М., Афиногенова Л.Г., Богданова Т.Я.,
116. Hanssen A.D. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2005. – Vol. 437. – P. 91-96.
117. Hou T., Xu J., Li Q., Feng J., Zen L. In vitro evaluation of a fibrin gel antibiotic delivery system containing mesenchymal stem cells and vancomycin alginate beads for treating bone infections and facilitating bone formation // Tissue Engineering. Part A. – 2008. – Vol. 14, Iss. 7. – P. 1173-1182.
118. Bunetel L., Segui A., Cormier M., Percheron E., Langlais F. Release of gentamicin from acrylic bone cement // Clinical Pharmacokinetics. – 1989. – Vol. 17. – P. 291-297.
119. MacLaren A.C. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infectionsь // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2004. – Vol. 427. – P. 101-106.
120. Xing J., Hou T., Luobu B., Luo F., Chen Q., Li Z., Jin H., Xu J. Anti-infection tissue engineering construct treating osteomyelitis in rabbit tibia // Tissue Engineering. Part A. – 2013. – Vol. 19, Iss. 1-2. – P. 255-263.
121. Costa L.P., Teixeira L.E.M., Lima G.S.M., Ferreira M.M., de Andrade M.A., Vidigal4 P.V.T., Faraco A.A.G., Temponi E.F., de Araújo I.D. Effectiveness of Chitosan Films Impregnated With Ciprofloxacin for the Prophylaxis of Osteomyelitis in Open Fractures: An Experimental Study in Rats // Archives of Trauma Research. – 2016. – Vol. 5, Iss. 3. – 36952 p.
122. Beenken K.E., Smith J.K., Skinner R.A., Mclaren S.G., Bellamy W., Gruenwald M.J., Spencer H.J., Jennings J.A., Haggard W.O., Smeltzer M.S. Chitosan coating to enhance

the therapeutic efficacy of calcium sulfate-based antibiotic therapy in the treatment of chronic osteomyelitis // Journal of Biomaterials Applications. – 2014. – Vol. 29, Iss. 4. – P. 514-523.
123. Antoci V. Jr., Adams C.S., Parvizi J., Ducheyne P., Shapiro I.M., Hickok N.J. Covalently attached vancomycin provides a nanoscale antibacterial surface // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2007. – Vol. 461. – P. 81-87.
124. de Bruin A.F.J., Gosselink M.P., van der Harst E., Rutten H. J. T. Local application of gentamicin collagen implants in the prophylaxis of surgical site infections following gastrointestinal surgery: a review of clinical experience // Techniques in Coloproctology. – 2010. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 301-310.
125. Chia C.L.K., Shelat V.G., Low W., George Sh., Rao J. The Use of Collatamp G, Local Gentamicin Collagen Sponge, in Reducing Wound Infection // International Surgery. – 2014. – Vol. 99, Iss. 5. – P. 565-570.
126. El-Husseiny M., Patel S., MacFarlane R.J., Haddad F.S. Biodegradable antibiotic delivery systems //The Journal of Bone & Joint Surgery. British volume. – 2011. – Vol. 93, Iss. 2. – P. 151-157.
127. Sørensen T.S., Sørensen A.I., Merser S. Rapid release of gentamicin from collagen sponge: in vitro comparison with plastic beads // Acta Orthopaedica candinavica. – 1990. – Vol. 61. – P. 353-356.
128. Mendel V., Simanowski H.J., Scholz H.C., Heymann H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2005. – Vol. 125, Iss. 6. – P. 363-368.
129. Andersson R.E., Lukas G., Skullman S., Hugander A. Local administration of antibiotics by gentamicin-collagen sponge does not improve wound healing or reduce recurrence rate after pilonidal excision with primary suture: a prospective

randomized controlled trial // World Journal of Surgery. – 2010. – Vol. 34, Iss. 12. – P. 3042-3048.
130. Mader J.T., Stevens C.M., Stevens J.H., Ruble R., Lathrop J.T., Calhoun J.H. Treatment of experimental osteomyelitis with a fibrin sealant antibiotic implant // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2002. – Vol. 403. – P. 58-72.
131. Kim B.S., Shkembi F., Lee J. In Vitro and In Vivo Evaluation of Commercially Available Fibrin Gel as a Carrier of Alendronate for Bone Tissue Engineering // BioMed Research International. – 2017. – P. 1-11.
132. Mahmoudian M., Ganji F. Vancomycin-loaded HPMC microparticles embedded within injectable thermosensitive chitosan hydrogels // Progress Biomaterials. – 2017. – Vol.6, Iss. 1-2. – P. 49-56.
133. Winkler H., Janata O., Berger C., Wein W., Georgopoulos A. In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2000. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 423-428.
134. Chen C.E., Ko J.Y., Pan C.C. Results of vancomycin-impregnated cancellous bone grafting for infected tibial nonunion. // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2005. – Vol. 125, Iss. 6. – P. 369-375.
135. Schnettler R., Rimashevskiy D, Zagorodniy N., Batpenov N, Saginova D., Wenisch S., Barbeck M. Antibiotic-loaded bone allograft for prophylaxis and treatment of bone infections // 19 Th EFORT Congress Barcelona, Spain. – 2018.
136. Shah M.R., Patel R.R., Solanki R.V., Gupta S.H. Estimation of drug absorption in antibiotic soaked bone grafts // Indian Journal of Orthopaedics. – 2016. – Vol. 50, Iss. 6. – P. 669-676.
137. Карпов И.Н. Использование деминерализованного костного матрикса для восстановления поврежденных

длинных трубчатых костей со значительными дефектами: автореф. … к.м.н.: 14.00.22. – М., 2002. – 150 с.
138. Lewis C.S., Supronowicz P.R., Zhukauskas R.M., Gill E., Cobb R.R. Local antibiotic delivery with demineralized bone matrix // Cell and Tissue Banking. – 2012. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 119-27.
139. Nelson C.L., McLaren S.G., Skinner R.A., Smeltzer M.S., Thomas J.R., Olsen K.M. The treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of calcium sulfate tobramycin pellets // Journal of Orthopaedic Research. – 2002. – Vol. 20. – P. 643-647.
140. Silverman L.D., Lukashova L., Herman O.T., Lane J.M., Boskey A.L. Release of gentamicin from a tricalcium phosphate bone implant // Journal of Orthopaedic Research. – 2007. – Vol. 25. – P. 23-29.
141. Wu C.C., Huang Y.K., Chang W.J., Wu Y.C., Wang C.C., Yang K.C. Limitation of the antibiotic-eluting bone graft substitute: An example of gentamycin-impregnated calcium sulfate // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. – 2016. – 10 p.
142. Rauschmann M.A., Wichelhaus T.A., Stirnal V., Dingeldein E., Zichner L., Schnettler R., Alt V. Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, Iss. 15. – P. 2677-2684.
143. Конев В.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Афанасьев А.В., Румакин В.П., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Парфеев Д.Г. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита // Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 43-54.

144. Fleiter N., Walter G., Bösebeck H., Vogt S., Büchner H., Hirschberger W., Hoffmann R. Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis // Bone Joint Research. – 2014. – Vol. 3, № 7. – P. 223-229.
145. van Vugt T.A., Geurts J., Arts J.J. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis // BioMed Research International. – 2016. – Vol. 2016. – 9 p.
146. Tuleubaev B., Akhmetova S., Saginova D., Koshanova A., Tashmetov E., Arutyunyan M. Efficient of antibiotic loaded PerOssal pellet in the treatment of Staphylococcus aureus induced chronic osteomyelitis: in vitro and prospective clinical study // Orthopaedic proceedings. – 2018. – Vol. 100, № 3. – P. 61-62.
147. Stravinskas M., Horstmann P., Ferguson J., Hettwer W., Nilsson M., Tarasevicius S., Petersen M.M., McNally M.A., Lidgren L. Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute in vitro and clinical release studies // Bone & joint research. – 2016. – Vol. 5, Iss. 9. – P. 427-435.
148. Liu S.J., Wen-Neng Ueng S., Lin S.S., Chan E.C. In vivo release of vancomycin from biodegradable beads // Journal of Biomedical Materials Research. – 2002. – Vol. 63. – P. 807-813.

Huang Z.M., He C.L., Yang A., Zhang Y., Han X.J., Yin J., Wu Q. Encapsulating drugs in biodegradable ultrafine fibers through co-axial lectrospinning // Journal of Biomedical Materials Research. – 2006. – Vol. 77, Iss. 1. – P. 169-79.

Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА

Учебно-методическое пособие

Технический редактор
Жумадилова Б.Р.
Тел. +77079075988
WhatsApp +77052524891

Подписано в печать 13.10.2020.
Формат 60x84/16. Объем 5,75 п.л.
Тираж 500 экз. Заказ 22154
Отпечатано ТОО «Tengri ltd».
г. Караганда, пр. Бухар Жырау, 84.