

На правах рукописи

АФАНАСЬЕВ

Александр Витальевич

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ С ПОЛОСТНЫМ ДЕФЕКТОМ
ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

3.1.8. – травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук доцент **Божкова Светлана Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Самодай Валерий Григорьевич – доктор медицинских наук профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедра травматологии и ортопедии, заведующий.

Ахтямов Ильдар Фуатович – доктор медицинских наук профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заведующий.

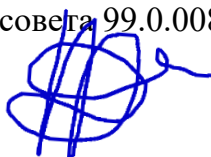
Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «26» апреля 2022 года в 13.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.008.02 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, дом 8).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России и на сайте <http://dissovet.miiito.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 99.0.008.02
кандидат медицинских наук



Денисов А.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Остеомиелит является одним из наиболее тяжелых хирургических осложнений в современной травматологии и ортопедии. Заболеваемость остеомиелитом у взрослых достигает 21,8 и 200 случаев на 100 000 жителей в развитых и развивающихся странах соответственно (Римашевский Д.В. с соавт., 2021; Цискарашвили А.В. с соавт., 2021; Dartnell J. et al., 2012; Alvares P.A., Mimica M.J., 2020). По данным научной литературы, в среднем 20–30% открытых переломов приводят к развитию посттравматического остеомиелита, чаще у мужчин трудоспособного возраста, а доля инфекционных осложнений после ортопедических хирургических вмешательств составляет 1–17% (Линник С.А. с соавт., 2014; Волоотовский П.А. с соавт., 2018; Цискарашвили А.В. с соавт., 2018; Brause B., 2010; Panteli M., Giannoudis P.V., 2016; Birt M.C. et al., 2017; Ma X. et al., 2018; Bezstarosti H. et al., 2019).

Хроническое течение остеомиелита сопровождается формированием секвестров, бактериальных колоний в остеоцитарно-лакунарно-канальцевой сети (OLCN) кортикальной кости, образованием биопленки на ортопедических имплантатах и некротической ткани (Римашевский Д.В. с соавт., 2021; Brady R.A. et al., 2008; Masters E.A. et al., 2019; Gimza B. et al., 2021). Особенности патогенеза хронического остеомиелита, также как и рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам, приводят к низкой эффективности консервативного лечения. Хирургическое лечение хронического остеомиелита в 20–30% случаев заканчивается рецидивом, в 16,75% – приводит к ампутации конечности, а процент инвалидизации достигает 50–90% (Линник С.А. с соавт., 2014; Цискарашвили А.В. с соавт., 2020; Tulner S.A. et al., 2004; Conterno L.O., da Silva Filho C.R., 2009; Jiang N. et al., 2015).

Степень разработанности темы исследования

Известно, что наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, алкоголизм, курение, увеличивают риск развития инфекции области хирургического вмешательства после остеосинтеза

(Kremers H.M. et al., 2015; Parkkinen M. et al., 2016; Bonneville P., 2017). Однако в научной литературе недостаточно освещены факторы, которые способствуют рецидиву хронического остеомиелита.

До сих пор дискутируется вопрос о необходимости дренирования послеоперационной раны при использовании антибиотикосодержащих материалов. Использование дренажа, с одной стороны, снижает риск образования послеоперационной гематомы и, соответственно, препятствует её нагноению (Никитин Г.Д. с соавт., 2002; Ахтямов И.Ф. с соавт., 2005; Кутин А.А., 2018). С другой стороны, он способствует снижению локальной концентрации антимикробного вещества и увеличению объема общей кровопотери (Anagnostakos K. et al., 2017; Slane J. et al., 2018).

Существуют разные подходы к лечению хронического остеомиелита. Для замещения сегментарных дефектов после остеонекрэктомии золотым стандартом является метод Илизарова (Резник Л.Б. с соавт., 2017; Борзунов Д.Ю. с соавт., 2020), а для заполнения остаточных костных полостей после санации очага инфекции широко используют антибактериальные цементные спейсеры на основе полиметилметакрилата (ПММА) или биodeградирующие материалы (Ахтямов И.Ф. с соавт., 2014; Самодай В.Г. с соавт., 2019; Klemm K., 1979; Fernandez G.G. et al., 2018; Pincher V. et al., 2019). Применение костного цемента требует в значительной части случаев его последующего удаления и заполнения оставшейся полости биокomпозитным материалом, что увеличивает общий срок лечения и реабилитации пациента (Sener M. et al., 2010). Идеальный материал для заполнения костной полости при остеомиелите должен быть биосовместимым, биорезорбируемым, osteoconдуктивным, способным выделять высокие концентрации антибиотика и обеспечивать механическую прочность кости (Ferguson J.Y. et al., 2017). Применяемые биокomпозиты из синтетической керамики различаются по скорости резорбции. Быстрее всего резорбируется сульфат кальция, что способствует полному высвобождению антимикробных препаратов, однако это приводит к проблемам остeорегенерации в склерозированной полости после санации очага инфекции, так как организм не успевает сформировать новую кость. Обратная ситуация возникает с гидроксипатитом, у которого скорость резорбции может достигать 12 лет (Roberts T.T., Rosenbaum A.J., 2012; Wang W. et

al., 2017; Winkler H. et al., 2017; Fernandez G.G. et al., 2018). Результаты лечения профильных пациентов могут отличаться в зависимости от одно- или двухэтапного метода и используемого остеопластического материала.

До настоящего времени нет четких рекомендаций по выбору одно- или двухэтапной методики замещения полостных костных дефектов у профильных пациентов, мало освещены факторы, влияющие на развитие рецидива инфекции, а также продолжается поиск наиболее оптимального остеопластического материала для лечения хронического остеомиелита. В целом перечисленные нерешенные вопросы комплексного хирургического лечения больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей с полостным костным дефектом определяют целесообразность его совершенствования по перечисленным выше актуальным направлениям, что и обусловило выбор цели и задач нашего диссертационного исследования.

Цель исследования – улучшить результаты лечения больных хроническим остеомиелитом с полостным дефектом длинных трубчатых костей посредством обоснования и внедрения в клиническую практику дифференцированного подхода к выбору хирургической тактики.

Задачи исследования

1. Ретроспективно за период с 2009 по 2015 г. изучить методы лечения больных хроническим остеомиелитом с полостными дефектами длинных трубчатых костей и оценить их эффективность.

2. Разработать модель хронического остеомиелита большеберцовой кости с наличием полостного дефекта у кролика и провести на разработанной модели сравнительное исследование возможности применения импрегнированного антибиотиком β -трикальцийфосфата с гидроксиапатитом (ТКФ-ГА) при одно- и двухэтапном методах лечения.

3. На основании анализа собственного экспериментального и клинического материала апробировать в клинической практике хирургическую тактику с одно- и двухэтапным замещением костного дефекта импрегнированным антибиотиком β -трикальцийфосфата с гидроксиапатитом.

4. Уточнить показания к дренированию послеоперационной раны и оценить их обоснованность посредством сравнения результатов лечения профильных пациентов проспективной группы с применением дренажей и без них.

5. На основании полученных результатов сформулировать дифференцированный подход к выбору тактики ведения больных хроническим остеомиелитом с полостным костным дефектом.

Научная новизна исследования

1. На отечественном клиническом материале получены новые данные о значимом влиянии на частоту рецидивов хронического остеомиелита длинных трубчатых костей остеозамещающего материала, количества предшествующих санлирующих операций, анатомического типа и физиологического класса остеомиелита по классификации Cierny – Mader, длительности заболевания, характера возбудителя, а также размеров и локализации костных дефектов у пациентов изученного профиля.

2. В ходе экспериментальной части исследования разработан оригинальный способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кроликов (патент RU 2622209C1).

3. На основе полученных в ходе исследования результатов разработан оригинальный способ комплексной эмпирической антибактериальной терапии имплантат-ассоциированных ортопедических инфекций (патент RU 2641608C2), который продемонстрировал свою эффективность в экспериментах на лабораторных животных и при последующем клиническом применении.

4. Изучена в экспериментах *in vivo* динамика перифокальных реакций и особенности реорганизации биodeградируемого материала на основе ТКФ-ГА, импрегнированного антибиотиками, при одноэтапном и двухэтапном лечении локализованного хронического остеомиелита у кроликов.

Практическая значимость диссертационной работы

1. Полученные новые сведения о влиянии типа остеозамещающего материала, количества предшествующих saniрующих операций, анатомического типа и физиологического класса остеомиелита по классификации Cierny – Mader, длительности заболевания, возбудителя, размера и локализации костных дефектов позволили сформулировать дифференцированный подход к выбору хирургической тактики, внедрение которого в клиническую практику продемонстрировало улучшение исходов лечения профильных пациентов.

2. Разработка и успешное экспериментальное апробирование нового оригинального способа комплексной эмпирической антибактериальной терапии создало необходимые предпосылки для его дальнейшей клинической апробации в комплексном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом.

3. Установлено, что герметичное закрытие кортикального дефекта длинной трубчатой кости позволяет полностью отказаться от дренирования операционной раны у пациентов с хроническим остеомиелитом при заполнении полостных костных дефектов биodeградируемыми материалами.

4. Разработанный дифференцированный подход к выбору хирургической тактики привел к улучшению результатов лечения больных хроническим остеомиелитом за счет снижения частоты развития рецидивов при одноэтапном методе замещения полостного костного дефекта с 37,1% до 15,4%, а при двухэтапном – с 33,3% до 10,0% в ретроспективной и проспективной группах пациентов соответственно.

Методология и методы исследования

Проведенное диссертационное исследование носило клинико-экспериментальный характер и включало два взаимосвязанных раздела: клинический и экспериментальный. Ретроспективно по материалам медицинской документации больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей с полостным костным дефектом изучили эффективность одно- и двухэтапного хирургического лечения с использованием антимикробного спейсера ПММА и биodeградируемого материала на основе сульфата кальция с тобрамицином, а

также проанализировали факторы, влияющие на результаты лечения профильных пациентов.

В ходе экспериментальной части диссертационной работы была разработана оригинальная модель хронического остеомиелита у кролика, апробирован усовершенствованный состав антимикробного спейсера на основе ПММА с гентамицином и фосфомицином и проведен сравнительный анализ одно- и двухэтапных методов лечения с использованием материала на основе ТКФ-ГА, импрегнированного ванко- или фосфомицином.

Проспективная часть исследования включала сравнительный анализ результатов одно- и двухэтапного лечения пациентов с замещением костного дефекта материалом ТКФ-ГА, импрегнированным активным в отношении возбудителя антибиотиком, с результатами аналогичных ретроспективных групп больных. Исследовано содержание ванкомицина в дренажном отделяемом у профильных больных. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов проспективной части исследования в зависимости от наличия и отсутствия активного дренажа послеоперационной раны. Полученные результаты позволили предложить комплексную оценку риска рецидива остеомиелита и на ее основе сформулировать и подтвердить эффективность алгоритм выбора хирургической тактики лечения профильных пациентов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Использование биокомпозитного материала на основе сульфата кальция с тобрамицином для замещения полостных дефектов длинных трубчатых костей у больных хроническим остеомиелитом значительно повышает риск сохранения длительной экссудации послеоперационной раны в сравнении с применением костного цемента, что может приводить к росту частоты развития рецидивов инфекции.

2. Замещение полостных костных дефектов у профильных пациентов материалом на основе β -трикальцийфосфата с гидроксиапатитом, импрегнированным активным в отношении возбудителя антибиотиком, вне зависимости от одно- или двухэтапного метода лечения позволяет снизить частоту рецидивов остеомиелита.

3. Тип остеозамещающего материала, количество предшествующих saniрующих операций, анатомический тип и физиологический класс остеомиелита по классификации Cierny – Mader, длительность заболевания, возбудитель инфекции, размер и локализация костных дефектов оказывают влияние на исход лечения профильных пациентов.

4. Выбор хирургической тактики в зависимости от выявленного на основании имеющихся факторов риска развития рецидива инфекции позволяет повысить эффективность комплексного лечения профильных пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные положения проведенного диссертационного исследования были доложены на региональных, общероссийских и международных научных конференциях: конференции молодых ученых Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии» (Санкт-Петербург, 2014; 2015; 2016), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Риски и осложнения в современной травматологии и ортопедии», посвященной памяти профессора А.Н. Горячева (Омск, 2015), всероссийской научно-практической конференции «Приоровские чтения» (Москва, 2015), научно-практической конференции с международным участием «Биологические аспекты замещения костных дефектов и взаимодействия имплантат-кость» (Санкт-Петербург, 2017), международной конференции «Травма 2018: мультидисциплинарный подход» (Москва, 2018), научно-практической конференции «Турнеровские чтения», X съезде общества «Чистая Рана: инновационные технологии. Десятилетний опыт» (Санкт-Петербург, 2019), научно-практической конференции с международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), 33th Annual Meeting of the European Bone & Joint Infection Society (EBJIS) (Utrecht, Netherlands, 2014), 34th Annual Meeting of the EBJIS (Lisboan, Portugal, 2015), 35th Annual Meeting of the EBJIS (Oxford, England, 2016), 36th Annual Meeting of the EBJIS (Nantes, France, 2017), 37th Annual Meeting of the EBJIS (Helsinki, Finland, 2018), 38th Annual Meeting of the EBJIS (Antwerp, Belgium, 2019).

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации научных результатов диссертационных исследований, получено 2 патента на изобретения: RU 2622209C1 – Способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика; RU 2641608C2 – Способ комплексной эмпирической антибактериальной терапии имплантат-ассоциированных ортопедических инфекций.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику работы отделения гнойной хирургии № 4 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, а также используются при обучении ординаторов, аспирантов и травматологов-ортопедов, проходящих усовершенствование по программам дополнительного образования в Центре.

Личный вклад автора

Диссертант самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования, лично выполнил экспериментальные исследования на животных и участвовал в эксперименте *in vitro*, изучил и проанализировал истории болезней пациентов ретроспективной части исследования. Принимал непосредственное участие в лечении профильных больных, являясь их лечащим врачом, в частности проводил хирургические вмешательства у пациентов проспективной части исследования, сбор первичных данных, их статистическую обработку, интерпретацию полученных результатов, предложил соответствующий алгоритм, сформулировал выводы и практические рекомендации, написал все главы диссертации и ее автореферат.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертационного исследования представлены на 184 страницах. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Работа содержит 44 таблицы и 44 рисунка. Список литературы включает 169 источников: из них 44 – отечественных и 125 – иностранных авторов.

Содержание работы

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, освещены научная новизна и практическая значимость, изложены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о реализации и апробации работы, объеме и структуре диссертации.

В первой главе диссертационной работы представлен анализ научных публикаций по проблеме лечения больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей с наличием полостного костного дефекта. При рассмотрении актуальности исследования подтверждено, что хронический остеомиелит, до настоящего времени остается сложной для лечения патологией. Стойкая высокая частота развития рецидивов остеомиелита демонстрирует, что многообразие методов хирургического лечения и используемых остеопластических материалов не всегда позволяет купировать хронический инфекционный процесс. Одно- и двухэтапные методы с применением локальной антибактериальной терапии призваны повысить частоту купирования инфекции. Низкая эффективность лечения больных хроническим остеомиелитом и отсутствием четких рекомендаций по выбору хирургической тактики и оптимального остеозамещающего материала предопределили цель и задачи настоящего диссертационного исследования.

Во второй главе представлены материалы и методы диссертационной работы, включавшей клинические ретро- и проспективную, а также экспериментальную части. Основой ретроспективного клинического исследования стали данные медицинской документации 80 пациентов, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии 4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена в 2009 – 2015 гг. Были включены пациенты с одно- и двухэтапным лечением с заполнением полостного костного дефекта антимикробным спейсером ПММА и биodeградируемым материалом на основе сульфата кальция с тобрамицином (рис. 1).

Группу Iр составили 35 пациентов, которым проведено одноэтапное лечение материалом на основе сульфата кальция с тобрамицином (Osteoset T). Группа IIр-1 состояла из 45 больных, которым был выполнен 1-й этап хирургического лечения с установкой цементного антимикробного спейсера (АМС), из них у 15 человек не

был проведен второй этап и они были выделены в подгруппу Ip-АМС. Остальным 30 пациентам (группа Ip-2) был выполнен и второй этап хирургического лечения с удалением спейсера и заполнением костного дефекта материалом на основе сульфата кальция с тобрамицином (Osteoset T). Медиана срока наблюдения составила 42,3 месяцев (МКИ 28,5-55,7).

В проспективную часть исследования были включены 79 больных хроническим остеомиелитом в период с 2014 по 2018 г. в отделении гнойной хирургии № 4 НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена (рис. 1). Группу Ip составили 26 пациентов, которым было выполнено одноэтапное лечение с заполнением полостного костного дефекта биокомпозитным материалом на основе ТКФ-ГА (ReproBone). Из данной группы выделены подгруппа с дренированием (I Д) и подгруппа без дренирования (I БД), которые состояли из 13 пациентов каждая.



Рисунок 1. Схема распределения пациентов в зависимости от группирующего фактора

↔ – группы сравнения; р – ретроспективная; п – проспективная

Критерии включения пациентов в подгруппу без дренирования: интраоперационное отсутствие геморрагического отделяемого из костномозгового канала через «трепанационное окно трубчатой кости после пластики материалом; ушивание послеоперационной раны без оставшихся полостей; отсутствие признаков острого воспаления, параоссальных флегмон и гнойных затеков в мягких тканях. Из 53 больных, которым был выполнен 1-й этап хирургического лечения с использованием АМС, у 13 человек не был проведен второй этап по разным причинам. Группу Пп составили 40 пациентов, которым проведено двухэтапное лечение, где на втором этапе было проведено удаление спейсера и заполнение костного дефекта биокompatным материалом ТКФ-ГА (ReproBone), импрегнированным антибиотиком. В группе Пп (n=40) на втором этапе выделены подгруппы, в зависимости от используемого дренажа, подгруппа П Д (n=17) и подгруппа П БД (n=23). Медиана срока наблюдения составила 34,2 месяца (МКИ 23,4 — 47,3). У пациентов с дренированием, которым проведено хирургическое лечение с замещением костных дефектов ТКФ-ГА (n=2) и спейсером ПММА (n=14), импрегнированным ванкомицином, каждые сутки (при наличии дренажа) после операции забирали геморрагическое содержимое дренажа на определение концентрации антибиотика с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

В исследуемых группах учитывали и проводили сравнительный анализ следующих показателей: пол; возраст; данные анамнеза (длительность инфекции, этиопатогенез заболевания, количество предшествующих санлирующих операций); тип остеомиелита и степень выраженности сопутствующей патологии по классификации Cierni – Mader (1984); возбудители остеомиелита, выделенные из интраоперационного материала; длительность операции; объем интраоперационной кровопотери; размер костного дефекта после остеонекрэктомии; длительность дренирования послеоперационной раны; лабораторные показатели (уровень лейкоцитов, гемоглобина, эритроцитов, СРБ) при поступлении и на момент выписки; развитие рецидива инфекционного процесса после лечения

В экспериментальной части работы выполнены эксперименты на 95 кроликах породы Советская шиншилла (рис. 2). Предварительный этап экспериментального

исследования был направлен на разработку способа создания оригинальной модели остеомиелита у кролика. Основной этап эксперимента включал анализ эффективности купирования инфекции и динамики перифокальных реакций окружающих тканей на оригинальной модели остеомиелита при одно- и двухэтапном лечении с использованием материала на основе ТКФ-ГА, импрегнированного антибиотиками:

- группы 1В и 1Ф – одноэтапное лечение с локальным использованием соответственно ванкомицина (n=18) или фосфомицина (n=18),
- группы 2В и 2Ф – двухэтапное лечение с локальным использованием соответственно ванкомицина (n=20) или фосфомицина (n=20).

В эксперименте *in vitro* была проведена оценка длительности антимикробной активности образцов цемента на основе ПММА в отношении типовых штаммов *Staphylococcus aureus* (MSSA и MRSA), *Klebsiella pneumonia* и *Escherichia coli*. Контрольные образцы готовили из костного цемента DePuy CMW 1 Gentamicin, содержащего 4,22% гентамицина без внесения дополнительного антибиотика. Для опытных образцов к 20 г костного цемента той же марки добавляли 1 или 2 грамма ванкомицина и 2 или 4 грамма фосфомицина.

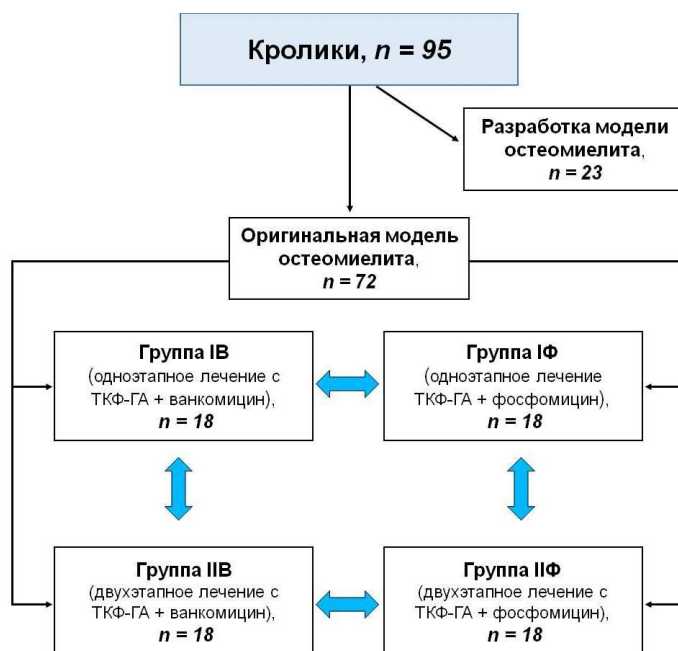


Рисунок 2. Схема распределения экспериментальных животных (кроликов) в зависимости от группирующего фактора

↔ – группы сравнения

Статистический анализ выполняли с помощью программ MS Office Excel 2007 (Microsoft, США), Statistica for Windows v. 10 и GraphPad Prism 6.0 (Калифорния). Абсолютные величины выражались в Me (25–75% МКИ). Сравнение количественных признаков проводили с использованием критерия Манна-Уитни, Вальда, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Сравнение относительных величин с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и критерия Фишера. Для поиска связи между явлениями проводили корреляционный анализ Спирмена с расчетом коэффициента корреляции. Для оценки риска рецидива инфекции выполняли расчет относительного риска (ОР, 95% ДИ). Для определения значимости факторов и пороговых значений в предложенной шкале рисков рецидивов инфекции и комплексной прогностической шкалы был использован метод классификационных деревьев.

В третьей главе представлены результаты ретроспективного изучения историй болезни 80 пациентов. Купирование инфекции после санации с установкой антимикробного спейсера ПММА у 45 пациентов было достигнуто в 71,1 % случаев, при этом риск рецидива остеомиелита при отсутствии дополнительной импрегнации костного цемента антибиотиком повышался более чем в 2,8 раз (ОР 2,839; ДИ 0,714–11,290). Эффективность купирования инфекции у больных, которым был выполнен только первый этап (подгруппа Ip-АМС) составила 60%, а у пациентов при одно- и двухэтапном лечении с Osteoset-T составила соответственно 62,9% и 66,7% (рис. 3).

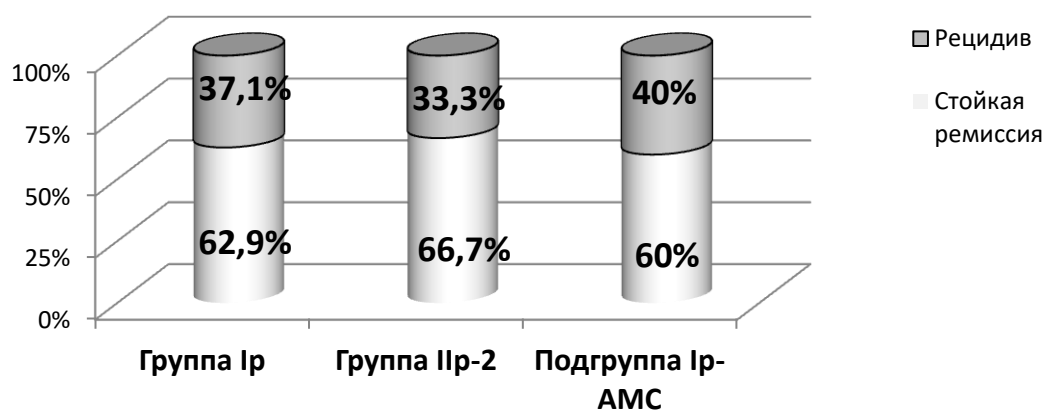


Рисунок 3. Исходы лечения у пациентов ретроспективных групп

Установлено, что замещение костного дефекта сульфатом кальция с тобрамицином в сравнении с костным цементом в 2,9 раза повышало риск длительной экссудации послеоперационной раны (ОР 2,9; ДИ 1,06–8,17). Полученные нами результаты стали причиной поиска альтернативного материала для заполнения полостного костного дефекта при лечении хронического остеомиелита и созданию алгоритма выбора тактики хирургического лечения.

В **четвертой главе** диссертации представлены результаты выполненных экспериментов. В ходе предварительного эксперимента на животных был разработан способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика (патент RU 2 622 209C1).

В эксперименте *in vitro* у образцов костного цемента ПММА с гентамицином при добавлении фосфомицина (10 и 20 масс%) увеличивалась длительность антимикробной активности до 28 дней. Это позволило предложить способ комплексной эмпирической локальной антибактериальной терапии ортопедических инфекций (патент RU 2 641 608C2).

Клинико-лабораторное купирование инфекции к моменту окончания эксперимента было достигнуто у всех экспериментальных животных вне зависимости от метода лечения и используемого антибиотика. Также вне зависимости от метода лечения и используемого антибиотика на 45-е сутки после имплантации биodeградирующего материала экспериментальным животным выявлены морфологические признаки продолжающего активного остеогенеза с частичным замещением гранул ТКФ-ГА вновь образованной костной тканью и формированием непрерывной кортикальной пластики в области ранее сформированного дефекта (рис. 4).

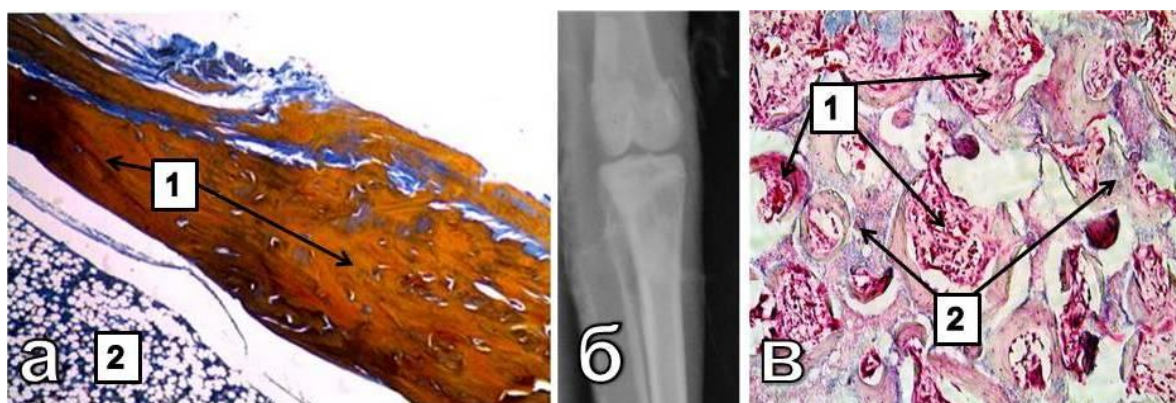


Рисунок 4. Микропрепараты и рентгенограмма экспериментальных животных после заполнения костной полости ТКФ-ГА: а – 45-е сутки, группа 2Ф, окраска по Маллори (ув. х100): 1– непрерывная кортикальная пластинка; 2 – кроветворный костный мозг в костномозговом канале; 90-е сутки после заполнения полости ТКФ-ГА: б – рентгенограмма голени кролика группа 1В; в – микропрепарат, группа 2Ф, (Г+Э, ув. х200): 1– очаги остеогенеза; 2 – частицы остеозамещающего материала

По данным морфометрии, реакция окружающих тканей на остеозамещающие материалы, импрегнированные ванкомицином и фосфомицином, в исследуемых группах была сопоставимой. В обеих группах к 90-м суткам морфологически сохранялись признаки остеогенеза, что подтверждало выраженную остеокондуктивную активность ТКФ-ГА. Полученные клинические, рентгенологические и морфологические результаты свидетельствовали об эффективном купировании инфекции и отсутствии нежелательных эффектов при использовании остеозамещающего материала на основе ТКФ-ГА, импрегнированным антибиотиком вне зависимости от метода лечения, что позволило использовать данный биокомпозит для клинической апробации.

В пятой главе представлены результаты лечения 79 пациентов проспективной части исследования, из них 66 были пролечены с использованием биокомпозитного материала на основе ТКФ-ГА, импрегнированного антибиотиком. Был проведен сравнительный анализ результатов лечения одно- и двухэтапного методов лечения проспективной части с аналогичными группами ретроспективной части. Сравнимые группы ретро- и проспективной частей исследования были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии, патогенезу и длительности остеомиелита, количеству предшествующих saniрующих операций, анатомическому типу и физиологическому классу. Интраоперационные показатели,

такие как длительность операции, кровопотеря, размер костного дефекта, между сравниваемыми группами также были сопоставимы. Эффективность купирования инфекции в группах Ip и Ip составила соответственно 84,6% и 62,9% ($p=0,061$). При этом риск развития рецидива остеомиелита после одноэтапного лечения с заполнением костного дефекта ТКФ-ГА снижался в сравнении с использованием сульфата кальция с тобрамицином (ОР 0,4, ДИ 0,152-1,125) (рис. 5 а). Эффективность двухэтапного лечения в группах Iп и Iп составила соответственно 90,0% и 66,7% ($p=0,03$). Применение ТКФ-ГА на втором этапе снижало риск развития рецидива остеомиелита в сравнении с сульфатом кальция с тобрамицином (ОР 0,3; ДИ 0,104–0,865) (рис. 5 б).

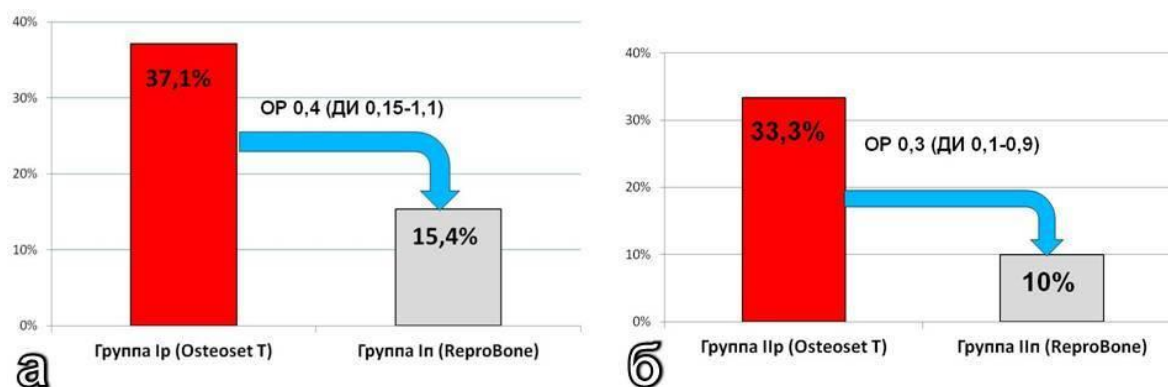


Рисунок 5. Частота рецидивов инфекции у пациентов ретро- (р) и проспективных (п) групп: а – при одноэтапном лечении; б – при двухэтапном лечении

При исследовании дренажного отделяемого методом ВЭЖХ установлено, что средние потери ванкомицина с дренажным отделяемым составили 43,6 мг при установке спейсера (23,8% от возможной элюции) и в 5–6 раз больше после использования ТКФ-ГА. Несмотря на меньшую хирургическую агрессию у пациентов БД и возможную потерю около $\frac{1}{4}$ дозы антибиотика при использовании дренажа, выявлена тенденция к повышению риска развития рецидива инфекции у больных без дренирования (ОР 2,5; ДИ 0,54–11,49). Однако при отсутствии дренирования послеоперационной раны закрытие остеотрепанационного окна пастой на основе ТКФ-ГА статистически значимо снижало риск развития рецидива инфекции (ОР 0,8; ДИ 0,64–0,95).

Проведенный комплексный статистический анализ результатов лечения 131 больных хроническим остеомиелитом с наличием полостного костного дефекта

позволил выявить показатели, которые имели прямую статистически значимую связь с развитием рецидива: локализация ($p=0,019$); длительность остеомиелита ($p=0,007$); количество saniрующих операций в анамнезе ($p=0,002$); объем костного дефекта ($p=0,045$); физиологический класс по классификации Cierny – Mader ($p=0,004$) или имели клиническое значение: анатомический тип остеомиелита по классификации Cierny – Mader ($p=0,09$); характер возбудителя ($p=0,16$). По данным показателям был разработан метод комплексной оценки риска рецидива остеомиелита (КОРРО), основанный на определении у пациента риска развития рецидива путем расчета суммарного балла риска рецидива инфекции (табл. 1).

Таблица 1

Балльная оценка показателей комплексной оценки риска рецидива остеомиелита (КОРРО)

Признак	Баллы		
	0	1	2
Локализация	Плечо	Голень	Бедро
Длительность остеомиелита	< 5 лет	> 5 лет	—
Кол-во saniрующих операций	0	1	>1
Объем костного дефекта, мл	<5	5-19	≥ 20
Анатомический тип (Cierny – Mader)	3	4	—
Физиологический класс (Cierny – Mader)	A	B	—
Возбудитель	Грам(+), кроме MRS*	Грам(-) и MRS*	—

MRS* – метициллинорезистентные штаммы (MRSA и MRSE)

Клиническая апробация предложенного алгоритма в ходе проспективной части исследования показала, что определение у больных суммы баллов по КОРРО > 5 при одноэтапном лечении риск развития рецидива остеомиелита возрастал в 8,1 раза в сравнении с пациентами с суммарным баллом ≤ 5 (ОР 8,143; ДИ 1,008–65,882). Поэтому при суммарном балле КОРРО более 5 предпочтительнее двухэтапное лечение с использованием на первом этапе антимикробного спейсера, а на втором этапе – ТКФ-ГА, импрегнированным активным в отношении возбудителя антибиотиком. Полученные результаты лечения профильных больных

позволили сформулировать алгоритм выбора тактики хирургического лечения с использованием индивидуально рассчитанного балла КОРРО для каждого пациента (рис. 6).



Рисунок 6. Алгоритм выбора метода лечения пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей

БК* – биокомпозитный материал на основе ТКФ-ГА, импрегнированный антибиотиком;
ЧКДО** – чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез

В **заключении** подведены общие итоги проведенной работы, представлены сведения по решению всех пяти задач диссертационного исследования и кратко обсуждены полученные результаты.

ВЫВОДЫ

1. За период с 2009 по 2015 год эффективность двухэтапной методики, которую применяли преимущественно у пациентов с более сложным течением хронического остеомиелита, была сопоставима с одноэтапным хирургическим лечением и составила соответственно 66,7% и 62,9%. При этом установка цементного слейсера без импрегнации дополнительным антибиотиком в 2,8 раза увеличивала риск развития рецидива остеомиелита (ОР 2,839; ДИ 0,714–11,290), а

замещение костного дефекта сульфатом кальция с тобрамицином в сравнении с костным цементом в 2,9 раза повышало риск длительной экссудации послеоперационной раны (ОР 2,9; ДИ 1,06–8,17).

2. Разработанный способ комплексной эмпирической локальной антибактериальной терапии ортопедических инфекций увеличил продолжительность антимикробной активности цементного спейсера до четырех недель, что в эксперименте на оригинальной модели локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика привело к купированию инфекционного процесса у всех животных на первом этапе двухэтапного лечения. При этом локальное использование биокомпозитного материала на основе ТКФ-ГА, импрегнированного ванкомицином или фосфомицином, вне зависимости от методики хирургического лечения также было эффективным у всех животных, не вызывая патологических реакций в окружающих тканях, что позволило рекомендовать его применение для клинической апробации.

3. Применение в комплексном лечении профильных пациентов биокомпозитного материала на основе β -трикальций-фосфата с гидроксиапатитом, импрегнированного активным в отношении возбудителя антибиотиком, при одно- и двухэтапной методиках позволило достичь стойкой ремиссии инфекции соответственно в 84,6% и 90% случаев, снизив риск развития рецидива в сравнении с использованием сульфата кальция с тобрамицином – ОР 0,4; ДИ 0,152–1,125 и ОР 0,3; ДИ 0,104–0,865 соответственно.

4. Закрытие остеотрепанационного окна пастой на основе ТКФ-ГА при отсутствии дренирования послеоперационной раны статистически значимо снижало риск рецидива инфекции (ОР 0,778; ДИ 0,636–0,952) и привело к стойкой ремиссии во всех случаях его использования, что позволило рекомендовать данную методику к применению в клинической практике при одно- или двухэтапном методе лечения больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей с полостным дефектом. В сравнении с использованием активных дренажей отсутствие дренирования при сохранении открытого кортикального дефекта ведет к увеличению частоты неблагоприятного исхода лечения с 6,7% до 22,2% соответственно ($p=0,09$).

5. Разработанная на основе полученных результатов комплексная оценка риска рецидива остеомиелита (КОРРО) у профильных пациентов позволила сформулировать дифференцированный подход к выбору хирургической тактики, внедрение которого в клиническую практику продемонстрировало улучшение исходов лечения за счет снижения частоты развития рецидива инфекции после одноэтапного замещения дефекта с 37,1% до 15,4% ($p=0,06$) и после двухэтапного с 33,3% до 10% ($p=0,03$) соответственно в ретроспективной и проспективной группах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хирургическом лечении больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей для замещения полостного костного дефекта целесообразно использовать материал на основе ТКФ-ГА, предварительно импрегнированный активным в отношении возбудителя антибиотиком.

2. На первом этапе при двухэтапном лечении может быть рекомендован оригинальный способ комплексной эмпирической антибактериальной терапии имплантат-ассоциированных ортопедических инфекций (патент RU 2641608C2), позволяющий продлить антимикробную активность спейсера до четырех недель.

3. При отсутствии возможности герметичного закрытия кортикального дефекта длинной трубчатой кости после остеонекрэктомии целесообразно применять активное дренирование с целью снижения риска рецидива остеомиелита.

4. Разработанная в ходе исследования комплексная оценка риска рецидива остеомиелита (КОРРО) у профильных пациентов помогает прогнозировать возможное развитие рецидива инфекции и выбрать рациональную тактику хирургического лечения в каждом конкретном случае, что позволяет рекомендовать ее применение на этапе дооперационного планирования.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. 43–56.

2. Божкова С.А., Полякова Е.М., Афанасьев А.В., Лабутин Д.В., Ваганов Г.В., Юдин В.Е. Фофомицин – возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. Т. 18, № 2. – С. 104–112.

3. Афанасьев А.В., Артюх В.А., Мирзоев Н.Э., Лабутин Д.В. / Результаты лечения хронического остеомиелита голени с наличием полостного дефекта // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: сборник научных статей, посвященный 110-летию РНИИТО им. Р.Р. Вредена. – СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2016.– С. 5–10.

4. Конев В.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Афанасьев А.В., Румакин В.П., Полякова Е.М., Рукина А.Н. / Влияние хирургической тактики на эффективность лечения остеомиелита и перифокальные реакции тканей в области дефекта в эксперименте // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: сборник научных статей, посвященный 110-летию РНИИТО им. Р.Р. Вредена. – СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2016.– С. 90–95.

5. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А., Мирзоев Н.Э., Лабутин Д.В. / Хирургическое лечение хронического остеомиелита большеберцовой кости с наличием полостного дефекта // Инфекции в хирургии. – 2016. Т. 14. № 4. – С. 3–10.

6. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А., Соломин Л.Н. Результат этапного лечения хронического рецидивирующего остеомиелита голени // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2017. Т. 176. № 1. – С. 93–96.

7. Конев В.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Афанасьев А.В., Румакин В.П., Полякова Е.М., Рукина А.Н. / Экспериментальное сравнительное исследование одно-и двухэтапного лечения хронического остеомиелита // Достижения

российской травматологии и ортопедии. Материалы XI Всероссийского съезда травматологов-ортопедов. В 3 т. – СПб, 2018.– Т.1. С. 160–164.

8. Конев В.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Афанасьев А.В. / Экспериментальное моделирование хронического остеомиелита с локализованным метафизарным дефектом у кроликов // Современные достижения травматологии и ортопедии: сборник научных статей.– СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2018.– С.135–138.

9. Afanasyev A., Bozhkova S., Artiukh V., Mirzoev N., Labutin D. Outcomes of surgical treatment in chronic osteomyelitis of the tibia // Orthopaedic Proceedings. Vol. 97-B, No. SUPP_15. Published Online: 21 Feb 2018. URL: http://www.bjjprocs.boneandjoint.org.uk/cgi/content/abstract/97-B/SUPP_15/9.

10. Афанасьев А.В., Афанасьев А.О, Цыбуль Е.С., Божкова С.А. / Использование сурального лоскута при хирургическом лечении пациентов с хроническим остеомиелитом голени // В книге: Медицинская помощь при травмах. Новое в организации и технологиях. Перспективы импортозамещения в России. Сборник тезисов Пятого юбилейного конгресса с международным участием. –2020.– С.14–15.

11. Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А., Лабутин Д.В., Ливенцов В.Н, Кочиш А.А. / Применение синтетических заменителей костной ткани при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом // Гений ортопедии. – 2021. Т. 27, № 2. – С. 232–236.

12. Патент РФ на изобретение 2622209 Способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика / Конев В.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Румакин В.П., Афанасьев А.В. - заявл. 28.04.2016: опубл. 13.06.2017, Бюл. № 17.

13. Патент РФ на изобретение 2641608 Способ комплексной эмпирической антибактериальной терапии имплантат-ассоциированных ортопедических инфекций / Божкова С.А., Афанасьев А.В., Полякова Е.М., Артюх В.А. – заявл. 24.12.2015, опубл. 18.01.2018. Бюл. № 2.