

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Р.Р. ВРЕДЕНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Божкова С.А.

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. Распространенность и этиопатогенез хронического остеомиелита	16
1.1.1. Эпидемиология остеомиелита	16
1.1.2. Этиология остеомиелита	17
1.1.3. Патогенез остеомиелита.....	18
1.2. Классификация хронического остеомиелита длинных трубчатых костей ...	20
1.2.1. Классификация хронического остеомиелита длинных трубчатых костей по Cierny – Mader (1984)	21
1.2.2. Классификация костных дефектов длинных трубчатых костей.....	22
1.3. Диагностика хронического остеомиелита	24
1.3.1. Жалобы и анамнез.....	24
1.3.2. Физикальное обследование.....	25
1.3.3. Лабораторные диагностические исследования.....	25
1.3.4. Инструментальные диагностические исследования	26
1.4. Основные принципы лечения хронического остеомиелита	27
1.4.1. Радикальная хирургическая обработка.....	28
1.4.2. Адекватное мягкотканное закрытие раны.....	30
1.4.3. Восполнение костной ткани и стабилизация	31
1.4.4. Системная и местная антибиотикотерапия	32
1.4.5. Реконструкция конечности и реабилитация	32
1.4.6. Ампутация	33
1.5. Материалы для заполнения полостных костных дефектов при остеомиелите	34
1.5.1. Биологические материалы	35
1.5.2. Синтетические материалы	38
1.5.3. Сравнительный анализ применения остеозамещающих материалов при лечении остеомиелита	45

1.6. Резюме	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование	50
2.1.1. Характеристика материалов ретроспективной части клинического исследования	51
2.1.2. Характеристика материалов проспективной части клинического исследования	52
2.2. Материалы экспериментальных исследований	55
2.3. Характеристика методов ретроспективной части клинического исследования.....	56
2.4. Методика выполнения хирургического вмешательства	57
2.4.1. Этап санации	57
2.4.2. Одноэтапное замещение полостного костного дефекта	59
2.4.3. Двухэтапное замещение полостного костного дефекта	61
2.5. Характеристика методов проспективной части клинического исследования	63
2.5.1 Методика определения локальной концентрации ванкомицина в дренажном отделяемом	65
2.6. Гематологические и биохимические методы исследований	66
2.7. Бактериологические методы исследования.....	67
2.8. Методики анализа результатов.....	67
2.9. Методы исследований экспериментальной части исследования <i>in vivo</i>	68
2.9.1. Условия содержания лабораторных животных (кроликов)	68
2.9.2. Модель хронического остеомиелита у кроликов	69
2.9.3. Оценка антимикробной активности образцов костного цемента на основе ПММА <i>in vitro</i>	71
2.9.4. Одноэтапное оперативное лечение хронического остеомиелита у кроликов.....	72
2.9.5. Двухэтапное оперативное лечение хронического остеомиелита у кроликов.....	73
2.9.6 Методика лучевых исследований (рентгенографии).....	73
2.9.7. Методика морфологических исследований.....	75

2.9.8. Микробиологические исследования биологических образцов.....	76
2.10. Методики статического анализа количественных данных.....	76
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ	
РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ЧАСТИ.....	78
3.1. Санирующий этап лечения.....	79
3.1.1. Характеристика ретроспективных групп	79
3.1.2. Динамика лабораторных показателей	80
3.1.3. Интраоперационные показатели пациентов	81
3.1.4. Этиология остеомиелита у пациентов ретроспективных групп сравнения	82
3.1.5. Характеристика течения послеоперационного периода.....	85
3.2. Сравнительный анализ результатов 1-го и 2-го этапов у пациентов группы двухэтапного хирургического лечения.....	87
3.2.1. Динамика клинико-лабораторных показателей при двухэтапном лечении пациентов ретроспективной группы.....	87
3.2.2. Результаты микробиологических исследований на первом и втором этапах хирургического лечения пациентов ретроспективной группы.....	89
3.3. Результаты лечения пациентов ретроспективных групп.....	93
3.3.1. Динамика рентгенологической картины пациентов	93
3.3.2. Эффективность купирования инфекции у пациентов ретроспективных групп при одно- и двухэтапном лечении хронического остеомиелита с использованием остеозамещающего материала Osteoset T и спейсера на основе ПММА с антибиотиком.....	94
3.4. Резюме	100
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ	
.....	102
4.1. Оригинальная модель хронического остеомиелита у кролика	102
4.2. Антимикробная активность образцов костного цемента на основе ПММА в эксперименте <i>in vitro</i>	105
4.3. Лечение экспериментального остеомиелита.....	106
4.3.1. Результаты одноэтапного лечения экспериментального остеомиелита с локальным применением ванкомицина или фосфомицина.....	106

4.3.2. Результаты двухэтапного лечения экспериментального остеомиелита с локальным применением ванкомицина или фосфомицина.....	111
4.4. Резюме	118
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРОСПЕКТИВНОЙ ЧАСТИ.....	120
5.1. Одноэтапное лечение с применением исследуемых биокompозитных материалов	121
5.1.1. Сравнительная характеристика пациентов проспективной и ретроспективной групп при одноэтапном лечении.....	121
5.1.2. Динамика лабораторных показателей	122
5.1.3. Интраоперационные показатели в группах сравнения при одноэтапном лечении.....	123
5.1.4. Этиология остеомиелита в группах сравнения при одноэтапном лечении	124
5.1.5. Характеристика течения послеоперационного периода и отделенные результаты одноэтапного лечения	125
5.1.6. Динамика рентгенологической картины у пациентов	127
с использованием ТКФ-ГА	127
5.2. Двухэтапное лечение с применением исследуемых биокompозитных материалов	130
5.2.1. Сравнительная характеристика пациентов проспективной и ретроспективной групп при двухэтапном лечении остеомиелита	131
5.2.2. Динамика лабораторных показателей	133
5.2.3. Интраоперационные показатели в группах сравнения при выполнении второго этапа двухэтапного лечения	133
5.2.4. Этиология остеомиелита в группах сравнения на втором этапе двухэтапного лечения.....	134
5.2.5. Характеристика течения послеоперационного периода и отделенные результаты двухэтапного лечения.....	135
5.2.6. Динамика рентгенологической картины у пациентов после лечения хронического остеомиелита с использованием ТКФ-ГА	138
5.3. Влияние дренирования на эффективность лечения остеомиелита.....	140
5.3.1. Оценка потери ванкомицина с дренажным отделяемым.....	140

5.3.2. Эффективность одноэтапного лечения в зависимости от наличия или отсутствия дренирования	142
5.3.3. Эффективность двухэтапного лечения в зависимости от наличия или отсутствия дренирования	144
5.3.4. Влияние использования пасты на основе ТКФ-ГА на эффективность лечения пациентов без дренирования послеоперационной раны	146
5.4. Алгоритм лечения пациентов с полостным костным дефектом при хроническом остеомиелите длинных трубчатых костей	147
5.4.1 Анализ факторов риска развития рецидива инфекции	147
5.4.2 Алгоритм выбора тактики лечения	151
5.5. Резюме	153
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	154
ВЫВОДЫ	161
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	163
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	166

ВВЕДЕНИЕ

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; Цискарашвили А.В. с соавт., 2018; Волотовский П.А. 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 мало освещены факторы, которые способствуют рецидиву хронического остеомиелита.

До сих пор дискутируется вопрос о необходимости дренирования послеоперационной раны при использовании антибиотико-содержащих 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, 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 доли 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, остеокондуктивным, способным выделять высокие концентрации антибиотика и обеспечить 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, приводит к проблемам остеорегенерации в склерозированной

полости после санации очага инфекции, так как организм не успевает сформировать новую кость. Обратная ситуация с гидроксиапатитом, 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 2009–2015 гг. 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 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 хирургического одно- и двухэтапного 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, импрегнированный 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 санлирующих 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.

Апробация и реализация 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» (М., 2018), научно-практической конференции «Турнеровские чтения», X съезд Общества "Чистая Рана: инновационные технологии. Десятилетний опыт" (Санкт-Петербург, 2019), научно-практической конференции с международным участием Вреденовские чтения (СПб, 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, получены 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 профильной отечественной и зарубежной научной литературы, 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, провел сбор первичных данных, их статистическую обработку, интерпретацию полученных результатов исследований, 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.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОБЛЕМЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность и этиопатогенез хронического остеомиелита

1.1.1. Эпидемиология остеомиелита

Одним из наиболее сложных и трудноизлечимых заболеваний костей является остеомиелит. В развитых странах заболеваемость остеомиелитом на 100 000 жителей колеблется от 2 до 13 случаев в детском возрасте (Dartnell J. et al., 2012) и достигает 21,8 случаев у взрослых (Римашевский Д.В. с соавт., 2021; Цискарашвили А.В. с соавт., 2021; Kremers Н.М. et al., 2015). В развивающихся странах данный показатель, как правило, выше и достигает 200 случаев на 100 000 жителей (Dartnell J. et al., 2012; Alvares P.A., Mimica M.J., 2020). В детском возрасте чаще развивается острый гематогенный остеомиелит, который при несвоевременном и неадекватном лечении часто переходит в хроническую рецидивирующую форму во взрослом возрасте. Посттравматический остеомиелит возникает как осложнение после открытых переломов, в среднем от 20 до 30%, чаще у мужчин трудоспособного возраста (Линник С.А. с соавт., 2014; Цискарашвили А.В. с соавт., 2018; Волоотовский П.А. с соавт., 2018; Panteli M., Giannoudis P.V., 2016; Birt M.C. et al., 2017; Ma X. et al., 2018; Bezstarosti H. et al., 2019).

Ежегодно увеличивается количество ортопедических хирургических вмешательств на костях и суставах, которые в 1–17% случаев имеют инфекционные осложнения (Линник С.А. с соавт., 2014; Brause V., 2010). Наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, алкоголизм, курение, увеличивают риск развития инфекции области хирургического вмешательства после остеосинтеза (Kremers Н.М. et al., 2015; Parkkinen M. et al., 2016; Bonneville P., 2017). Около половины случаев остеомиелита длинных трубчатых костей приходится на большеберцовую кость,

30% – на бедренную, и остальная часть (около 20%) – на малоберцовую, плечевую, локтевую и лучевую кости (Овденко А.Г., 2011; Зеленин А.С. с соавт., 2012; Ключин Н.М. с соавт., 2016; Birt M.C. et al., 2017). Лечение остеомиелита сопровождается значительным количеством неудовлетворительных результатов, а доля инвалидизации достигает 50–90% (Деркачев В.С. с соавт., 2015).

Угроза жизни при генерализации инфекции, инвалидизация, укорочение конечности, нарушение опороспособности и функции пораженной конечности у пациента с остеомиелитом определяют высокую социально-экономическую значимость данного заболевания. Инфекции опорно-двигательного аппарата требуют огромных материальных затрат со стороны системы здравоохранения. Например, в госпитале Нью-Йорка средние финансовые затраты на один случай лечения остеомиелита составляют US\$ 35 000, включая стационарные и амбулаторные медицинские расходы (Poultides L.A. et al., 2010). В другом исследовании авторы показали, что затраты на лечение одного пациента вполне могут вырасти до 500 000 евро за один случай (Hogan A. et al., 2013).

1.1.2. Этиология остеомиелита

Основными возбудителями костно-суставных инфекций являются стафилококки: золотистый (*S. aureus*) и эпидермальный (*S. epidermidis*) (Божкова С.А. с соавт., 2013; Dudareva M. et al., 2018; Urish K.L., Cassat J.E., 2020), которых выделяют из очага остеомиелита в 50–70% случаев (Sheehy S.H. et al., 2010; Mruk A.L., Record K.E., 2012). Еще в 10% случаях в этиологии остеомиелита участвуют другие коагулазонегативные стафилококки (*S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*, *S. capitis*, *S. lugdunensis*, *S. warneri*), стрептококки (*Streptococcus spp.*), энтерококки (*Enterococcus spp.*) (Божкова С.А. с соавт., 2013; Брико Н.И. с соавт., 2018; Berriós-Torres S.I. et al., 2017; Calhoun J.H. et al., 2009; Gogia J.S. et al., 2009). Грамотрицательные (Грамм(-)) возбудители (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*) встречаются в 8–10% случаев и чаще выделяются из очага инфекции у пациентов с остеомиелитом, течение которого сопровождается незаживающими

открытыми ранами (Urish K.L., Cassat J.E., 2020). Полимикробная этиология у пациентов с гематогенным остеомиелитом встречается в 13% случаев, а при вторичном остеомиелите достигает 35% (Bonnevialle P. et al., 2012; Kremers H.M. et al., 2015; Vozhkova S. et al., 2016).

Молекулярно-генетические особенности иммунной системы у людей также могут являться причиной развития остеомиелита. По данным А.М. Мироманова (2013), одним из предрасполагающих факторов развития хронического посттравматического остеомиелита у человека является наличие генотипов - 308A/A гена TNF α и -589T/T гена IL4. У таких пациентов при переломе длинных трубчатых костей определялась более высокая концентрация TNF α и низкая концентрация IL4, что приводило к низкому значению лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии и ухудшению микроциркуляции в сравнении с пациентами контрольной группы (Мироманов А.М. с соавт., 2013).

1.1.3. Патогенез остеомиелита

Развитие и течение хронического остеомиелита подробно описал J.H. Calhoun с соавторами (2009). Он утверждал, что загрязнение места травмы, инвазия микроорганизмов из окружающих инфицированных мягких тканей, бактериальные колонизации костных или ортопедических имплантатов микроорганизмами (гематогенным путем, прямым инфицированием или воздушно-капельным путем) являются частыми причинами развития остеомиелита у взрослых. При инфицировании области хирургического вмешательства возбудители адгезируются на ортопедических имплантатах и окружающих тканях, после чего формируют микробные биопленки, которые защищают микроорганизмы от факторов иммунной системы макроорганизма и антибиотиков (Zimmerli W., 2014).

Прогрессирование болезни при локализованном остеомиелите имеет циклический характер: микробная инвазия, нарушение работы сосудов, некроз и секвестрация. Микробная инвазия вызывает воспалительную реакцию макроорганизма, что приводит к локальной обструкции мелких сосудов

вследствие коагулопатии и отека. В результате этого формируется очаг некроза, и при отделении этого участка от живой кости формируются секвестры. Некротическая кость рассасывается. Полная резорбция губчатой кости может происходить в течение несколько недель, а для кортикальной кости требуется месяцы. Секвестр, в свою очередь, является благоприятной средой для дальнейшей бактериальной инвазии, что приводит к прогрессированию болезни. Микроорганизмы размножаются, биопленка распространяется внутри образованной резорбцией костной полости (Calhoun J.H. et al., 2009).

Процесс некроза кости при прогрессировании остеомиелита сопровождается образованием новой кости из соседних участков эндоста и периоста. Сформированная оболочка из живой кости, окружающая очаг остеомиелита, имеет неправильную форму и сквозные поры, через которые гной может проникать в окружающие мягкие ткани, формируя свищевой ход (Calhoun J.H. et al., 2009). Известно, что несращение переломов, также как и резорбция кости с формированием нестабильности металлоконструкции при инфекции, сопряжены с высокой концентрацией в патологической области мембранного белка RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), который способствует активации остеокластов, что ведет к потере костной ткани (Zhang Y.H. et al., 2001; Baptista M.S., Tardivo J.P., 2012; Romanò C.L. et al., 2018; Kavanagh N. et al., 2018).

В настоящее время известно, что *S. aureus* может инфицировать мягкие ткани, костный мозг, формировать биопленки на ортопедических имплантатах и некротической ткани, а также колонизировать остеоцитарно-лакунарно-каналцевую сеть (OLCN) кортикальной кости (Римашевский Д.В. с соавт., 2021; Masters E.A. et al., 2019; Gimza V. et al., 2021). Стафилококки способны внутриклеточно инфицировать не только остеобласты, но и остеокласты с нейтрофилами (Римашевский Д.В. с соавт., 2021; Garzoni C., Kelley W.L., 2011). Стафилококки могут десятилетиями находиться в инфицированной кости, так как при инвазии OLCN формируется плотный минеральный матрикс кортикального слоя кости, который делает клетки *S. aureus* недоступными для иммунной атаки.

Особенности патогенеза хронического остеомиелита, также как и рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам, приводят к низкой эффективности консервативного лечения. Только сочетание системной антибактериальной терапии (АБТ) с локальным созданием депо антибиотика при адекватно выполненном хирургическом вмешательстве позволяет достичь стойкой ремиссии хронической инфекции костей и суставов (Самодай В.Г. с соавт., 2019; Pande et al., 2015).

1.2. Классификация хронического остеомиелита длинных трубчатых костей

Несмотря на современные достижения медицины, остеомиелит по-прежнему остается клинической проблемой низкой эффективности проводимого лечения. Сложность патогенеза и многогранность клинических проявлений данного заболевания определяет трудности в системе классификации (Romanò C.L. et al., 2011) и требует мультидисциплинарного подхода к вопросам его диагностики и лечения (Bose D. et al., 2015).

Более 30 лет известны две системы классификации: Waldvogel и Cierny – Mader (Waldvogel F.A. et al., 1970; Cierny G., Mader J.T., 1984), которые широко используются до настоящего времени во всем мире, в связи с легкостью применения для определения тактики лечения хронического остеомиелита. За последние годы появилось много новых классификаций, однако, их широкому применению препятствует сложность и отсутствие доказательств, подтверждающих клиническую эффективность. (Marais L.C. et al., 2015). Идеальная классификация остеомиелита должна включать основные критерии: распространение инфекции в кости, характер инфекции, этиопатогенез, соматический статус пациента, состояние мягких тканей, анатомическую локализацию и возбудителя (Hotchen A.J. et al., 2017).

1.2.1. Классификация хронического остеомиелита длинных трубчатых костей по Cierny – Mader (1984)

В нашей работе, учитывая критерии включения пациентов в исследование (хронический остеомиелит длинных трубчатых костей, отсутствие дефектов мягких тканей), мы использовали классификацию хронического остеомиелита Cierny – Mader (1984). Классификация базируется на двух принципах: распространении инфекционного процесса в кости и общего состояния пациента. Структура костного поражения обозначается анатомическим типом, а соматический и локальный статус пациента выражается в физиологический класс.

По анатомическому признаку остеомиелит делится на 4 типа:

- I тип (медуллярный остеомиелит) – поражение структур костномозговой полости длинной трубчатой кости;
- II тип (поверхностный остеомиелит) – поражение только кортикального слоя кости;
- III тип (очаговый остеомиелит) – поражение кортикального слоя кости и структур костномозгового канала с сохранением стабильности;
- IV тип (диффузный остеомиелит) – поражение всего диаметра кости с потерей стабильности.

Физиологические классы:

- А – нормальный (физиологические, метаболические и иммунные функции организма соответствуют норме);
- В – угрожающий (наличие локальных (L) или системных (S) факторов, препятствующих выздоровлению).

Системные нарушения (S): нарушение репарации тканей, почечная или печёночная недостаточность, злоупотребление алкоголем, иммунодефицит, хроническая гипоксия, малигнизация, сахарный диабет, пожилой возраст, кортикостероидная терапия, табакокурение.

Локальные нарушения (L): хроническая лимфедема, венозный стаз, повреждение крупных сосудов, артериит, обширные рубцы, лучевой фиброз.

- С – запрещающий (здоровье хозяина не позволяет осуществлять полноценное лечение, лечение представляет больший риск, чем сама инфекция, противопоказание к хирургическому лечению истощенных и ослабленных пациентов).

В 2017 году А.Ж. Hotchen с соавторами из Оксфорда предложили BACH (Bone involvement, Antimicrobial options, Coverage by soft tissue, Host status) классификацию остеомиелита длинных трубчатых костей, дополнив классификацию Cierny – Mader (1984) критериями возбудителя и состояния мягких тканей. Но на сегодняшний день эта классификация не получила широкого распространения в клинической практике (Hotchen A.J. et al., 2017; Hotchen A.J. et al., 2019).

1.2.2. Классификация костных дефектов длинных трубчатых костей

Простая классификация костных дефектов длинных трубчатых костей при остеомиелите была предложена С.Л. Romanò и Е. Meani (2006). Она помогает врачу выбрать наиболее оптимальный метод хирургического лечения. Костные дефекты были разделены на 3 типа.

Тип 1 – полостные дефекты. Этот распространенный тип костного дефекта, обычно хорошо отграничен склеротической костью. Объем этого дефекта может варьироваться от нескольких кубических миллиметров до нескольких кубических сантиметров. Стабильность костного сегмента сохраняется.

Тип 2 – это эпифизарный дефект. Он характеризуется полной или частичной потерей костной массы на уровне сустава. Данный дефект может быть результатом инфекционного артрита, нагноения после остеосинтеза или перипротезной инфекции сустава. При данном типе обычно выполняют артродез, артропластику или ампутацию.

Тип 3 – сегментарный дефект кости. Его подразделяют на тип 3А, когда диастаз между костными отломками составляет менее 1 см; тип 3В, когда диастаз составляет от 1 до 3 см; тип 3С, когда диастаз составляет более 3 см. Дефекты типа 3, связаны с потерей костной стабильности. Этот тип дефекта формируется

при инфицированных несращениях, после сегментарной резекции инфицированной кости. При данном типе можно использовать внешнюю фиксацию с костными трансплантатами или без них, замещение дефекта кости по Илизарову, сегментарный протез или васкуляризированные костные трансплантаты (Romanò C.L., 2011).

После остеонекрэктомии при лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей, образуются еще более сложные дефекты, классификацию, которую предложил Л.Н. Соломин (Solomin L.N. et al., 2016):

- А – ограниченные дефекты (< 20%): А1 – внесуставные (диафизарные) (А1.1 – дефект заполнен остеогенной тканью; А1.2 – “истинный” дефект (без заполнения); А1.3 – дефект заполнен неостеогенной тканью); А2 – околоуставные (метафизарные); А3 – суставные (ограниченные);
- В – костные фрагменты имеют контакт: В1 – полный контакт с анатомическим укорочением (В1.1 – дефект-укорочение; В1.2 – ложные суставы (нормо- и гипертрофические); В2 – ограниченный контакт без анатомического укорочения; В3 – ограниченный контакт с анатомическим укорочением;
- С – костные фрагменты не имеют контакта (сегментарные дефекты, дефект-диастазы): С1 – сегментарные дефекты без укорочения; С2 – сегментарные дефекты с укорочением; С3 – субтотальные дефекты;
- D – суставные полные дефекты: D1 – эпифизарные; D2 – эпиметафизарные; D3 – эпиметадиафизарные; D4 – ампутационные.

Данная классификация помогает определиться с тактикой последующих реконструктивно-пластических операций для улучшения функции пораженной конечности. В отличие от С.L. Romanò, Л.Н. Соломин отразил локализацию полостных костных дефектов (в эпифизе, метаэпифизе и диафизе), отметил характер контакта костных фрагментов и укорочение конечности. Но ни один автор не отразил состояние мягких тканей конечности для последующих реконструктивных вмешательств.

1.3. Диагностика хронического остеомиелита

Валидированного алгоритма или критериев диагностики остеомиелита не существует, поэтому диагноз устанавливается на оценке клинической картины, результатах лабораторных и инструментальных исследований, а также интраоперационных посевов. Золотым стандартом диагностики инфекции является культивирование и последующая идентификация возбудителя из биологических образцов, забранных из очага инфекции (Cook G.E. et al., 2015).

Диагностика остеомиелита традиционно состоит из выяснения жалоб и анамнеза пациента, физикального обследования, лабораторного и инструментального диагностических исследований.

1.3.1. Жалобы и анамнез

Часто жалобы пациентов связаны с воспалением (боль, отек, повышение температуры тела, свищ и т.д.), но на фоне ремиссии хронического остеомиелита могут отсутствовать.

При сборе анамнеза заболевания необходимо учитывать дату манифестации и причину инфекции (после хирургических вмешательств, травм, переломов, огнестрельного ранения, переохлаждения, инъекций и т.д.), проведенное лечение, в том числе количество и объем перенесенных хирургических вмешательств, выделенные микроорганизмы, прием и переносимость антимикробных препаратов, длительность ремиссии, реабилитация, возможную причину рецидива инфекции. Наличие медицинских выписок и справок облегчает получение информации, особенно, если имеются длительное заболевание и мнестические нарушения пациента. При сборе анамнеза жизни акцентируют внимание на аллергоанамнез, наличие вредных привычек, сопутствующую патологию, перенесенные заболевания и операции (Ключин Н.М. с соавт., 2016; Парвизи Д., Герке Т., 2019).

1.3.2. Физикальное обследование

Осмотр пациента начинают с оценки походки и положения пациента. Оценивают общее состояние пациента по системам органов для исключения признаков синдрома системной воспалительной реакции, декомпенсации жизненно важных функций организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, эндокринной, выделительной и т.д.), психический и неврологический статус для определения необходимости консультаций смежных специалистов при лечении больного. При оценке локального статуса пораженного остеомиелитом сегмента учитывают наличие или отсутствие воспалительных изменений мягких тканей (отек, гиперемия, свищи, трофические язвы, раны, рубцы), деформации, укорочения или удлинения конечности, дефектов, мышечной атрофии, контрактуры смежных суставов. Оценивают кровоснабжение и иннервацию дистальных отделов конечности (Клюшин Н.М. с соавт., 2016; Shirwaiker R.A. et al., 2015; Birt M.C. et al., 2017).

1.3.3. Лабораторные диагностические исследования

В дооперационном периоде выполняют клинический анализ крови, биохимический анализ крови, оценивают уровень воспалительных маркеров (СРБ и СОЭ), функцию почек и печени, состояние системы гемостаза (Клюшин Н.М. с соавт., 2016; Куляба Т.А., Корнилов Н.Н., 2019). Некоторые исследователи рекомендуют взятие биоматериала со стен свищевого хода с применением острой кюретки (Hogan A. et al., 2013). При этом авторы отмечают, что отсутствие роста возбудителей может быть в 10% случаев. Необходимо помнить, что результаты микробиологического исследования отделяемого с поверхности раны или свищевого хода, взятых тампоном, часто не соответствуют реальной этиологии инфекционного процесса из-за контаминации верхних отделов микрофлорой кожных покровов. В связи с этим многие авторы проведение данного исследования считают нецелесообразным (Drago L. et al., 2019). Интраоперационно проводят взятие нескольких образцов тканевых биоптатов из очага остеомиелита и удаленных имплантатов (при их наличии) для

бактериологического исследования, а также образцов тканей для гистопатологического исследования (Maffulli N. et al., 2016; Metsemakers W.J. et al., 2018; Drago L. et al., 2019).

1.3.4. Инструментальные диагностические исследования

Для определения локализации и распространения остеомиелитической деструкции кости всем пациентам с хроническим остеомиелитом выполняют рентгенографию в прямой и боковой проекциях. При наличии деформации конечности делают телерентгенограммы. Дополнительным исследованием у пациентов с функционирующими свищами является фистулорентгенография с введением в свищевой ход рентгеноконтрастного вещества, которая помимо распространения деструкции в кости, визуализирует топографию свищевого хода и помогает выявить возможные затеки и полости в мягких тканях конечности (Винклер Т. с соавт., 2016; Ключин Н.М. с соавт., 2016; Orthopaedic Trauma Association, 2010; Bene N. et al., 2018).

Ультразвуковое исследование конечностей – это распространенный и доступный метод исследования, позволяющий определить наличие затеков, полостей и инородных тел в области поражения, а также помогает оценить кровоснабжение конечности (Ключин Н.М. с соавт., 2016).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) имеет неоспоримое преимущество при выявлении воспаления мягких тканей и надкостницы. Однако МРТ является высокочувствительным методом исследования, поэтому наличие металлических имплантатов, особенно интрамедуллярных стержней, значительно затрудняет визуализацию периимплантных очагов инфекции (Hogan A. et al., 2013).

Высокоэффективным методом предоперационного планирования является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), которая позволяет оценить морфологию костной ткани, локализацию и распространенность очагов остеомиелитической деструкции и секвестрации, а также определить степень консолидации переломов при их наличии (Ключин Н.М. с соавт., 2016). МСКТ

ангиография помогает хирургу оценить состояние артерий конечностей для определения возможности реконструкции и пластики мягких тканей, а также ход магистральных сосудов при наличии деформаций, остеофитов и секвестров в области хирургического вмешательства.

Сцинтиграфия позволяет в ряде случаев исключить или подтвердить инфекцию. Локальное усиление кровообращения является диагностическим признаком при обострении инфекции в данной области. Но, учитывая большие затраты и ограниченный объем диагностической информации, этот метод уступает остальным (Hogan A. et al., 2013).

Позитронно-эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ-КТ) – эффективная, но дорогостоящая диагностическая процедура. Если целью исследования является выявление области обострения хронического остеомиелита, то используют ^{18}F -фтордезоксиглюкозу а для идентификации нежизнеспособной кости и секвестров без активного воспаления используют ^{18}F -натрий-фторид (Дьячкова Г.В. с соавт., 2019). Высокая стоимость данной методики не позволяет рекомендовать ПЭТ-КТ в качестве стандарта диагностического исследования (Куляба Т.А., Корнилов Н.Н., 2019; Hogan A. et al., 2013; Tande A.J., Patel R., 2014).

1.4. Основные принципы лечения хронического остеомиелита

На сегодняшний день существует множество различных хирургических методик лечения хронического остеомиелита, но основные принципы лечения не изменились с прошлого века. Хирургическое лечение, направленное на сохранение конечности, основывается на пяти основных принципах:

- радикальная хирургическая обработка;
- адекватное мягкотканное закрытие раны;
- восполнение костной ткани и стабилизация сегмента конечности;
- системная и местная антибиотикотерапия;
- реконструкция конечности и реабилитация.

Эти принципы тесно взаимосвязаны друг с другом. При тщательной санации и остеонекрсеквестрэктомии проводится взятие тканевых биоптатов, для микробиологического исследования, результаты которого учитывают при назначении антибиотикотерапии (Lima A.L. et al., 2014; Pande K.C., 2015; Heitzmann L.G. et al., 2019). Сформированные после некрэктомии костные и мягкотканые дефекты требуют заполнения остаточных полостей, восстановления кровоснабжения пораженной области и адекватного мягкотканного закрытия раны. В конце хирургического вмешательства при ушивании раны традиционно устанавливается дренаж (Никитин Г.Д. с соавт., 2000; Никитин Г.Д. с соавт., 2002; Кутин А.А., 2018). Использование дренажа в послеоперационном периоде, с одной стороны, снижает риск образования послеоперационной гематомы и, соответственно, ее нагноению (Ахтямов И.Ф. с соавт., 2005), а с другой стороны, способствует снижению локальной концентрации антимикробного вещества и увеличению скрытой кровопотери (Anagnostakos K. et al., 2017; Slane J. et al., 2018). После купирования инфекционного процесса для восполнения анатомо-функционального дефицита проводят реконструктивные операции. Таким образом, мультидисциплинарный подход к лечению этих пациентов имеет основополагающее значение для достижения успешного результата (Hogan A. et al., 2013; Bueno P. et al., 2018; Pincher B. et al., 2019; Foster A. L. et al., 2020).

1.4.1. Радикальная хирургическая обработка

Консервативное лечение хронического остеомиелита неэффективно, так как плохое кровоснабжение очага и наличие нежизнеспособных некротических тканей не позволяет создать достаточную концентрацию антимикробных препаратов в очаге заболевания. По данным научных публикаций, не более 20% антибиотика от его уровня в сыворотке крови способно достичь здоровой кости (Lew D.P., Waldvogel F.A., 2004; Pande K.C., 2015). Проникновение препарата в патологически измененную инфицированную кость дополнительно затруднено за счет склерозирования, формирования микробных биопленок, образования секвестров. Соответственно, только выполнение радикальной хирургической

обработки гнойного очага позволяет снизить микробную нагрузку и улучшить локальное кровоснабжение, чтобы повысить эффективность последующей антибактериальной терапии (Sanders J., Mauffrey C., 2013; Lima A.L. et al., 2014; Heitzmann L.G. et al., 2019).

Удаление инфицированного ортопедического имплантата имеет решающее значение в лечении хронического имплантат-ассоциированного остеомиелита. Исследования показали невозможность полной эрадикации возбудителей в составе адгезированных на имплантатах биопленок (Hogan A. et al., 2013). Хирургическая философия дебридмента заключается в удалении инородных тел из очага остеомиелита, а также иссечении всех визуализированных в ходе операции нежизнеспособных участков костей и мягких тканей до положительного симптома «красной росы» (Lowenberg D.W. et al., 2019). Simpson A.H. с соавторами (2001) в своей работе рекомендуют для снижения рисков рецидива остеомиелита резецировать не менее 5 мм кости от края нежизнеспособного участка, однако необходимо учесть, что данное требование в ряде случаев может привести к существенной потере костной ткани, вплоть до перехода полостного дефекта в сегментарный.

В. Parsons и Е. Strauss (2004) в своей работе сформулировали несколько рекомендаций по выполнению дебридмента очага хронического остеомиелита. По их мнению, дополнительные свищевые ходы вне области доступа чаще не требуют скрупулезного иссечения, так как они облитерируются самостоятельно при разрешении инфекции. Необходимо рассматривать возможность удаления рубцовой ткани при ее наличии, так как из-за скудного кровоснабжения она может выступать очагом персистирующей инфекции, а за счет натяжения окружающих мягких тканей снижать скорость заживления раны. Авторы рекомендовали широкое экстрапериостальное обнажение кости для выявления дополнительных очагов инфекции. В ходе операции необходимо по возможности избегать отслойки надкостницы, так как это приводит к нарушению кровоснабжения. Периостальные костные наслоения (периостоз), окружающие очаг инфекции, являются живой костью и не нуждаются в удалении. В. Parsons и Е. Strauss (2004) предложили

орошать операционное поле физиологическим раствором для снижения риска ожога кости при использовании высокоскоростных фрез в ходе остеонекрэктомии, а обработку костномозгового канала проводить с рассверливанием при помощи гибких разверток и промыванием антисептиками.

Необходимо учитывать, что при локализации очага в метаэпифизе с поражением костномозгового канала рассверливания канала недостаточно для тщательной санации, и обработку следует дополнять формированием желоба (трепанационное окно) в форме удлиненного овала, ориентированного параллельно длинной оси кости. Оптимальный для снижения риска перелома кости размер желоба составляет не более 7–10 мм в ширину и 3–9 см в длину в зависимости от размера кости (Parsons B., Strauss E., 2004).

В случаях сохранения 70% и более окружности неповрежденной кортикальной кости дополнительная стабилизация не является обязательной. Однако обширные остеомиелитические поражения с вовлечением всей окружности кости требуют сегментарной резекции и дополнительной стабилизации фрагментов, преимущественно аппаратом внешней фиксации. После радикального дебрідмента часто требуются реконструктивно-пластические вмешательства для восполнения «мертвого пространства» – сформированных в ходе некрэктомии дефектов костей и мягких тканей (Parsons B., Strauss E., 2004; Hu X.H. et al., 2013; Hongri W. et al., 2017; Bueno P. et al., 2018).

1.4.2. Адекватное мягкотканное закрытие раны

Состояние мягких тканей в очаге поражения напрямую влияет на эффективность лечения хронического остеомиелита. Часть «открытой» кости даже после остеонекрэктомии подвержено бактериальной контаминации, развитию суперинфекции и формированию некроза. От количества и качества окружающих кость мягких тканей зависит локальное кровоснабжение, доставка антибиотиков и заживление операционной раны (Romanò C.L. et al., 2011).

Закрытие мягкотканых дефектов можно выполнять с помощью пластики кожным трансплантатом, несвободным кожно-фасциальным и мышечным

лоскутом, а также свободным кровоснабжаемым комплексом тканей (Hu X.H. et al., 2013; Vuono P. et al., 2018). При хроническом остеомиелите длинных трубчатых костей проблемы с закрытием ран возникают преимущественно при локализации очагов на голени. Чаще всего для закрытия дефектов на голени используют несвободную пластику головками икроножной мышцы, суральным кожно-фасциальным лоскутом на проксимальной и дистальной ножках; несвободные мышечные лоскуты *m. peroneus brevis*, *m. extensor hallucis longus*, а также часть камбаловидной мышцы на дистальной и проксимальных ножках (Кочиш А.Ю. с соавт., 2005; Родоманова Л.А. с соавт., 2008; Hu X.H. et al., 2013; Vuono P. et al., 2018). При необходимости могут быть использованы свободные мышечные и мышечно-кожные лоскуты торакодорзальный, лучевой, латеральной головки бедра и др. (Vuono P. et al., 2018).

1.4.3. Восполнение костной ткани и стабилизация

После радикальной санации остеомиелита формируются костные дефекты, называемые «мертвым пространством», которые должны быть восполнены для восстановления опороспособности кости и купирования воспаления. Обязательным этапом хирургического лечения при сформированных обширных полостных или сегментарных костных дефектах является стабилизация кости. Если в случае с полостным костным дефектом можно обойтись внешней иммобилизацией (гипсовая повязка), то при сегментарных дефектах требуется стабилизация аппаратом внешней фиксации или внутренними фиксаторами для предотвращения патологической подвижности и возможного рецидива инфекции. Существуют методики одно- и двухэтапного заполнения костных дефектов. При одноэтапном костный дефект заполняется биологическим или синтетическим остеозамещающим материалом одновременно с радикальной хирургической обработкой остеомиелита. Биологическим материалом могут выступать кровоснабжаемая мышца, кровоснабжаемая и некровоснабжаемая аутокость, аллокость. При двухэтапном методе лечения на первом этапе устанавливают антимикробный спейсер на основе ПММА (Ma X. et al., 2018). После купирования

инфекции на втором этапе костный цемент заменяют на биodeградируемый материал.

1.4.4. Системная и местная антибиотикотерапия

Системную парентеральную антибактериальную терапию начинают сразу после хирургической санации очага остеомиелита. Она может быть этиотропной при известном возбудителе или эмпирической до получения результатов интраоперационных посевов. Эмпирическая антибактериальная терапия должна быть активной в отношении широкого спектра ведущих возбудителей, включая метициллин-резистентные стафилококки. После получения результатов культивирования интраоперационных биоматериалов проводят ее коррекцию (Божкова С.А. с соавт., 2018; Парвизи Д., Герке Т., 2019). Через 10–14 дней парентеральной терапии пациента переводят на прием антибиотиков *per os*. Выбор препаратов осуществляют с учетом микробиологического результата тканевых биоптатов из очага остеомиелита (Божкова С.А. с соавт., 2013; Spellberg V., Lipsky V.A., 2012). Учитывая, что восстановление кровоснабжения кости после хирургической санации продолжается около 4 недель, большинство исследователей в настоящее время рекомендуют продолжать антибиотикотерапию не менее 4–6 недель (Винклер Т. с соавт., 2016; Волотовский П.А. с соавт., 2018; Парвизи Д., Герке Т., 2019; Metsemakers W.J. et al., 2018). Системная антибактериальная терапия должна дополняться локальной (Pande K.C., 2015). Это достигается при заполнении «мертвых пространств» костной ткани с помощью остеозамещающих материалов с антимикробными свойствами, которые будут подробно рассмотрены в подразделе 1.5.

1.4.5. Реконструкция конечности и реабилитация

Золотым стандартом для восполнения сегментарных дефектов, сформированных после остеонекрэктомии, в настоящее время во всем мире является метод Г.А. Илизарова (Клюшин Н.М. с соавт., 2016; Резник Л.Б. с соавт., 2017; Gülabi D. Et al., 2014). Этот метод требует длительного лечения в аппарате

внешней фиксации со сроком около 55 дней на 1 см дефекта. Уход за аппаратом, подбор одежды и обуви, болезненность и нагноение в области проведения чрескостных элементов, а также затруднение проведения физиотерапии и необходимость индивидуальной ЛФК являются возможными сложностями при выполнении данного метода лечения (Клюшин Н.М. с соавт., 2016). Обширные дефекты кости также можно восполнять свободным кровоснабжаемым костным лоскутом, взятым с малоберцовой кости, гребня подвздошной кости, ребра и лопатки. Кроме того, замещение сегментарных дефектов трубчатых костей может проводиться методом индуцированной мембраны по Masquelet (Борзунов Д.Ю. с соавт., 2020; Morelli I. et al., 2016). Небиологическое протезирование сегментарных дефектов трубчатых костей с использованием пористого никелида титана совместно с блокируемым интрамедуллярным остеосинтезом или фирменными металлическими протезами в некоторых случаях может служить альтернативой методу Илизарова (Барабаш А.П. с соавт., 2014).

После лечения пациентам может быть рекомендована физическая, психологическая и социальная реабилитация для скорейшего возвращения к привычному образу жизни и профессиональной деятельности. Реабилитация, направленная на восстановление функции оперированной конечности, включает ЛФК, санаторно-курортное лечение, массаж, физиотерапевтические процедуры, ортопедические стельки, обувь, тьюторы и протезы (Клюшин Н.М. с соавт., 2016).

1.4.6. Ампутация

Прогрессирование гнойно-воспалительного процесса на фоне лечения, угроза генерализации инфекции, а также неэффективность реконструктивных вмешательств могут быть показанием к ампутации конечности. Хирургическое лечение хронического остеомиелита в 20–30% случаев заканчивается рецидивом и может приводить к ампутации конечности в 16,75% случаев (Conterno L.O. et al., 2009; Jiang N. et al., 2015). До сих пор ампутация рассматривается как эффективный метод купирования инфекционного заболевания. При тяжелом сепсисе эта операция является методом выбора и проводится с целью спасения

жизни пациента. Тем не менее, реконструктивная хирургия в настоящее время шагнула далеко вперед, и показания к ампутации всегда должны подвергаться критическому взгляду. Решение о проведении ампутации должно приниматься на междисциплинарной основе (Hogan A. et al., 2013). В большинстве случаев это является заключительной стадией длительного неэффективного лечения хронической рецидивирующей формы остеомиелита.

1.5. Материалы для заполнения полостных костных дефектов при остеомиелите

Выбор материала для замещения костной ткани зависит от предполагаемых клинической ситуации, размера дефекта и необходимой общей костной массы, биомеханических свойств, химического состава; доступности, биологической активности (остеокондукция, остеоиндукция, остеогенез), скорости резорбции, нежелательных эффектов, стоимости и этических вопросов (Brydone A.S. et al., 2010; El-Husseiny M. et al., 2011).

В идеале замещение остеопластическим материалом костных дефектов должно привести к восстановлению костной ткани с возможностью полной механической нагрузки на оперированную конечность. В настоящее время определены основные свойства, которыми должен обладать остеозамещающий материал: остеокондукция, остеоиндукция и остеоинтеграция. Остеокондукцию определяют как способность поддерживать прикрепление остеобластов и их клеток-предшественников, а также обеспечивать миграцию и вращение этих клеток в трехмерную архитектуру трансплантата. Под остеоиндукцией понимают способность трансплантата индуцировать остеогенную дифференцировку примитивных, недифференцированных и плюрипотентных клеток. Остеоинтеграцией называют способность материала фиксироваться с помощью образования костной ткани без формирования фиброзной ткани на границе материал-кость (Wang W. et al., 2017).

При лечении остеомиелита заполнение полостных костных дефектов, образованных после остеонекрэктомии, можно проводить различными

материалами и совмещать с созданием локального депо антимикробных препаратов (Uskoković V. et al., 2013; Pande K.C., 2015). Остеопластические материалы делят на две категории: биологические и синтетические. К биологическим относят: ауто-, алло- и ксенокости, гидроксипатит (ГА). К синтетическим материалам относят: сульфат кальция, фосфаты кальция (цемент, β -трикальций фосфат керамика, двухфазные фосфаты кальция), биоактивное стекло, полиметилметакрилат (Fernandez G.G. et al., 2018).

1.5.1. Биологические материалы

1.5.1.1. Аутокость

Аутокость считается идеальным остеозамещающим материалом (Wang W. et al., 2017), так как включает в себя остеогенные клетки и остеокондуктивную минеральную матрицу. При подготовке материала в результате ишемии выживает небольшое количество остеобластов и остеоцитов, но сохраняют жизнеспособность многочисленные мезенхимальные стволовые клетки, что помогает поддерживать остеогенный потенциал и способность генерировать новую кость из трансплантата (Torres J. et al., 2011; Bhatt R.A., Rozental T.D., 2012). Большая площадь поверхности губчатого аутооттрансплантата облегчает реваскуляризацию и его встраивание в кость пациента (Khan S.N. et al., 2005). После внедрения аутокости в область дефекта на фоне реактивного воспаления и гематомы наблюдается прорастание сосудов и формирование грануляционной ткани. Аутокость, обладая остеоиндуктивными свойствами, стимулирует процесс трансформации недифференцированных мезенхимальных клеток, мигрирующих по сосудам, в преостеобласты и остеобласты. Кроме того, она проявляет себя как остеокондуктор, являясь матрицей для прорастающих сосудов и отложения остеоида с формированием волокнистой кости. Параллельно наблюдается медленное рассасывание аутокостного трансплантата и замещение его новообразованной молодой костной тканью (Roberts T.T., Rosenbaum A.J., 2012). Процесс полного рассасывания и перестройки аутооттрансплантата занимает 6–12 месяцев (Wang W. et al., 2017).

Аутокость является наиболее подходящим материалом для реконструкции, однако ее объемы крайне ограничены, требуется проведение дополнительной операции, а также имеется риск колонизации микроорганизмами трансплантированной кости (Winkler H., Haiden P., 2017). В Советском Союзе костный аутооттрансплантат при хроническом остеомиелите впервые применил Г. Д. Никитин в 1961 году. В последующем он успешно использовал губчатый аутооттрансплантат из гребня подвздошной кости при хроническом остеомиелите с наличием ложного сустава большеберцовой кости, предварительно хирургически обработав очаг инфекции до условно асептической полости (Никитин Г.Д. с соавт., 2000). Для создания локальной концентрации антимикробных препаратов хирург интраоперационно «припудривал» антибиотиком каждый слой аутооттрансплантата (Никитин Г.Д. с соавт., 2002).

1.5.1.2. Аллокость

Аллокость, в отличие от аутокости, доступна в большем объеме. Однако аллотрансплантат не васкуляризирован и может служить субстратом для бактериального роста. Один из факторов, предрасполагающих к продолжению инфекции, – это воспаление в результате резорбции аллокости остеокластами реципиента (Gruber R. et al., 2017). Необработанные костные аллотрансплантаты содержат жир и мертвые клетки, которые вызывают воспалительные и иммунологические реакции, повышая риск пролиферации бактерий. Также недостатком использования аллогенной кости являются аллергические реакции и риск передачи таких заболеваний, как болезнь Крейтцфельда – Якоба, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция (Wang W. et al., 2017; Fernandez G.G. et al., 2018).

Для снижения риска инфекции некоторыми учеными было предложено добавлять антибиотики в трансплантат. Н. Winkler с соавторами достигли успешных результатов в 92% случаев применения промышленно получаемых лиофилизированных аллогraftов, импрегнированных антибиотиком, при заполнении инфицированных костных дефектов (Winkler H. et al., 2008; Winkler H., Haiden P., 2017). При правильной очистке удаляется весь костный мозг, клеточные элементы и мягкие ткани. Оставшийся чистый биологический каркас

из коллагена и окружающих его минералов не вызывает иммунную реакцию, так как он идентичен в пределах одного животного вида, а промышленная импрегнация антибиотиком обеспечивает его локальную эффективную концентрацию в течение длительного времени.

1.5.1.3. Мышечный лоскут

С начала XX века и до сих пор методы лечения хронического остеомиелита с использованием мышечного лоскута на питающей ножке для заполнения костных полостей показывают успешные результаты. Замещая санированный очаг остеомиелита, кровоснабжаемый мышечный лоскут образует сосудистые связи между костью и мягкими тканями, что способствует заживлению костной раны, восстановлению трофики тканей, тем самым уменьшая риск рецидива гнойной инфекции (Никитин Г.Д. с соавт., 2000; Никитин Г.Д. с соавт., 2002; Кочиш А.Ю. с соавт., 2005; Родоманова Л.А. с соавт., 2008; Ливенцов В.Н. с соавт., 2019; Ну Х.Н. et al., 2013; Vuono P. et al., 2018). Однако при использовании несвободной и свободной мышечной пластики могут развиваться осложнения: тромбоз и некроз лоскута, болевой синдром и инфекция донорского участка. Ограничениями применения миопластики костных полостей также могут выступать обширные костные дефекты и недостаточное количество пластического материала у пациента. Также мышечный лоскут не обладает остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, он не перестраивается в костную ткань, а перерождается в фиброзную (Тихилов с соавт., 2007). Однако в случаях, когда хронический остеомиелит сопровождается наличием мягкотканых дефектов или обширным рубцовым перерождением, миопластика как изолировано, так и в сочетании с другими видами костной пластики является методом выбора.

1.5.1.4. Комбинация коллагена и гидроксиапатита

В РФ зарегистрирован и успешно применяется более 25 лет для заполнения костных полостей материал КоллапАн (ООО «Интермедапатит»). Он состоит из искусственного гидроксиапатита, коллагена и антимикробного средства (линкомицина гидрохлорид, коллоидное серебро, гентамицина сульфат, метронидазол, клафоран, рифампицин, диоксидин, изониазид).

В.Н. Митрофанов и О.П. Живцов (2012) при лечении 36 больных хроническим остеомиелитом при использовании комбинации коллагена, гидроксиапатита и диоксида для заполнения остеомиелитической полости отметили только у 6 (16,7%) пациентов развитие рецидива инфекции.

Положительные результаты у 86% пациентов при замещении остаточной костной полости после первичных секвестрнекрэктомий были получены на 5–7-е сутки И.А. Чекмазовым с соавторами (2013). А.В. Чолахян с соавторами (2012) в своем исследовании также отметили улучшение результатов лечения остеомиелита со снижением количества рецидивов до 4,5%. Однако более поздних публикаций, посвященных результатам клинического применения данного материала, найти не удалось.

1.5.2. Синтетические материалы

1.5.2.1. Акриловый костный цемент с антибиотиками

Использование акрилового костного цемента с добавлением антибиотиков считается золотым стандартом лечения скелетно-мышечных инфекций (Мурылев В.Ю с соавт., 2013; Nelson C.L., 2004). В настоящее время большинству врачей в медицинских учреждениях доступен данный материал, и для них не представляет трудности изготовить самодельные шарики – «бусы» с добавлением антибиотика (Samuel S. et al., 2010). Несмотря на то, что при замешивании костного цемента рутинно в него добавляют высокие дозы антибиотиков, на сегодняшний день доказано, что высвобождается лишь небольшая часть препарата – около 10% (Ахтямов И.Ф. с соавт., 2014; Zilberman M., Elsner J.J., 2008). Продолжительность элюции антибиотика в значительной степени зависит от техники замешивания и пористости костного цемента (Парвизи Д., Герке Т., 2014; Ensing G.T. et al., 2008; Meyer J. et al., 2011). Известно, что антимикробный препарат для смешивания с костным цементом должен быть термостабильным, водорастворимым, в виде порошка или лиофилизата (Парвизи Д., Герке Т., 2014).

К сожалению, с течением времени на поверхности ПММА тоже могут формироваться микробные биопленки, что связано с недостаточной локальной концентрацией антимикробных препаратов, что может привести к рецидиву

инфекционного процесса. Кроме того, длительное существование адгезированных на антибиотик-содержащем костном цементе микроорганизмов приводит к формированию устойчивости за счет воздействия низких доз выделяемого препарата (Gogia J.S. et al., 2009). Еще одним недостатком костного цемента является необходимость дополнительного хирургического вмешательства для его удаления (Sener M. et al., 2010).

Результаты клинического применения ПММА, импрегнированного антибиотиками, отличаются у разных авторов (табл. 1.1). Например, один из первых хирургов, применяющих ПММА в комплексном лечении пациентов с остеомиелитом, К. Klemm (1979), достиг эффективного купирования инфекции у 91,4% пациентов при наблюдении в течение 2 лет. В то же время М. Xianzhi с соавт. (2018) при одноэтапном лечении 147 пациентов получили успешные результаты только в 71,4% наблюдений, а Г.Г. Дзюба с соавт. (2013) в группе из 30 больных – в 80% случаев.

Таблица 1.1

Результаты клинического применения ПММА

Исследования	n	Эффективность / срок наблюдения, лет	Осложнения и особенности (n)
Klemm К. (1979)	128	91.4% / 2	рецидивы – 11
Walenkamp G.H. et al. (1998)	100	92% / 5	рецидивы – 17, ампутация – 3, более 1 операции – 40
Mohanty S.P. et al., (2003)	45	87% / 3,7	двухэтапный метод – 26
McKee M.D. et al. (2010)	14	86% / 3,2	ампутация – 1, супрессивная АБТ – 1, рефрактура – 1, дополнительные операции – 8
Дзюба Г.Г. (2013)	30	80% / нет данных	рецидивы – 6 несращения костей – 5
Xianzhi М. (2018): двухэтапное	108	87.0% / 3,7	ампутация – 3 (из-за несращения костей)
одноэтапное	147	71.4% / 3,7	

В среднем эффективность лечения пациентов с остеомиелитом с применения ПММА у разных авторов колеблется от 80% до 90%.

1.5.2.2. Сульфат кальция

Использование сульфата кальция (CaSO_4), его еще называют "гипсом" или "Парижским пластырем", при лечении остеомиелита известно с конца XIX века. Положительными свойствами сульфата кальция являются: структура, схожая с костной; остеокондуктивность; дешевизна; доступность в различных формах (твердые гранулы и паста); отсутствие аллергических реакций (Beuerlein M.J.S., McKee M.D., 2010). Кристаллическая структура сульфата кальция, которая является остеокондуктивной, способствует прорастанию в материале капилляров и периваскулярной мезенхимальной ткани. Сульфат кальция можно использовать в качестве локального депо антибиотиков или как носителя факторов роста (Ferguson J.Y. et al., 2014). Известно, что материал резорбируется в течение 1–3 месяцев (Campana V. et al., 2014). Биорезорбция сульфата кальция создает пористость, которая способствует врастанию вновь образованной костной ткани, однако резорбция материала может происходить быстрее формирования новой кости и тем самым препятствовать ранней функциональной реабилитации пациентов (Fernandez G.G. et al., 2018).

Эффективность клинического применения сульфата кальция, импрегнированного антибиотиками, отличается у разных авторов (табл. 1.2). Так, например, С.-Н. Zhou с соавт. (2020) достигли 88,4% успеха при лечении 42 пациентов с хроническим остеомиелитом большеберцовой кости 3-го анатомического типа (Cierny – Mader). Авторы использовали кальций сульфат (Stimulan, Biocomposite Ltd., UK), который импрегнировали антибиотиком во время операции. В послеоперационном периоде было отмечено 30% (n=13) случаев с длительным раневым отделяемым, что потребовало у 3 пациентов провести повторное хирургическое вмешательство (Zhou С.-Н. et al., 2020). Большинство других авторов применяли готовые гранулы кальция сульфата с тобрамицином (Osteoset T, Wright Medical Technology, USA) – препарат, который разрешен к использованию и на территории РФ. С.А. Линник с соавт. (2012) при использовании данного материала у 61 пациента отметили 80,4% хороших, 13% удовлетворительных и 6,5% неудовлетворительных результатов. Эффективность

лечения с его применением по данным научных публикаций колеблется от 80% до 100% (Линник С.А. с соавт., 2012; von Stechow D. et al., 2005; Chang W. et al., 2007; McKee M.D. et al., 2010; Humm G. et al., 2014). Однако публикацию S.Gitelis и G.T. Vrebach (2002), которые получили 100% эффективность при лечении 6 пациентов, нельзя считать работой с высокой степенью доказательности. Большое исследование провели J.Y. Ferguson с соавт. (2014) с применением Osteoset T у 193 пациентов с различной локализацией – успешные результаты были получены в 90% случаях при периоде наблюдения 3,7 лет.

Таблица 1.2

Результаты клинического применения сульфат кальция с антибиотиками

Исследования	n	Эффективность,% / срок наблюдения, лет	Осложнения и особенности (n)
Gitelis S., Vrebach G.T., 2002	6	100 / 2,3	нет
Von Stechow D. с соавт., 2005	16	87,50 / нет данных	тромбоэмболия – 2, ревизии (серома) – 2, другие – 3
Chang W. с соавт. (2007)	25	80 / >3	рецидив – 5
McKee M.D. с соавт., 2010	14	86 / 3,2	рецидив – 1 рефрактура – 2, раневая инфекция – 1 нейропраксия – 1
Ferguson J.Y. с соавт., 2014	193	90 / 3,7	переломы – 9, длительное раневое отделяемое – 11
Линник С.А. с соавт., 2012	61	80,4 / 1-6	вторичное заживление раны – 8 нарушение функции конечности – 6 рецидив – 3
Humm G. с соавт., 2014	21	95,2 / 1,3	длительное раневое отделяемое – 7
Zhou С-Н. с соавт., 2020	42	88,4 / 3,6	рецидив – 5 длительное раневое отделяемое – 13, повторная операция – 3

Несмотря на наличие множества положительных качеств, у сульфата кальция имеются значимые недостатки и помимо его быстрой резорбции. Он не обладает остеоиндуктивностью и остеогенностью. Также известно, что в 4–53% случаев после использования данного материала у пациентов сохраняются гиперемия, отек кожных покровов и длительное раневое отделяемое, что требует дополнительного ухода за раной и в ряде случаев повторного хирургического вмешательства (Ziran B.H. et al., 2006; Humm G. et al., 2014; Liodaki E. et al., 2016; Zhou C-H. et al., 2020).

Биокompatный материал на основе сульфата кальция и гидроксиапатита (PerOssal, OSARTIS GmbH, Germany), импрегнированный антибиотиками (гентамицин, тобрамицин, ванкомицин, рифампицин), показал лучшие результаты в сравнении с Osteoset T, однако этот материал не зарегистрирован в РФ (таб. 1.3). Эффективность лечения с применением данного препарата по данным научной литературы составляет от 86,5% до 100% (von Stechow D., Rauschmann M.A., 2009; Romanò C.L. et al., 2014; Karr J.C., 2018; Visani J. et al., 2018) (табл. 1.4). Однако C.L. Romanò с соавт. (2014) выявили у данного препарата осложнение, характерное для кальций сульфата, – длительное раневое отделяемое у 29,6% пациентов.

Таблица 1.3

Результаты клинического применения комбинации кальция сульфата с ГА,
импрегнированного антибиотиком

Исследования	n	Эффективность,% / срок наблюдения, лет	Осложнения и особенности (n)
Von Stechow D., Rauschmann M.A, 2009	19	100 / 1	остеолиз – 3, венозный тромбоз – 1
Romanò C.L. с соавт., 2014	27	89,9 / 1,8	длительное раневое отделяемое – 8, венозный тромбоз – 1, умер (без рецидива) –1
Visani J. с соавт., 2018	52	86,5 / >2	рецидив – 7
Karr J.C., 2018	125	96,15 / 6	рецидив – 5, ампутация – 9

1.5.2.3. β -трикальцийфосфатная керамика

β -трикальцийфосфат (ТКФ) ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) используется в качестве костного заменителя в ортопедии и стоматологии уже более 25 лет и, по мнению многих авторов, является одним из лучших синтетических остеозамещающих препаратов (Galois L. et al., 2002; Dorozhkin, S.V., 2013; Malhotra A., Habibovic P., 2016). Данный биорезорбируемый материал характеризуется хорошей биосовместимостью и остеокондуктивностью (Jiang N. et al., 2021). Его остеокондуктивность обусловлена составом и пористой структурой материала, которая, в свою очередь, зависит от условий обработки керамики. Несмотря на то, что резорбция ТКФ происходит медленнее, чем резорбция сульфата кальция, примерно за 13–20 недель после имплантации материал полностью рассасывается остеокластами и замещается реконструированной костью (Chazono M. et al., 2004; Fernandez G.G. et al., 2018). Взаимосвязанная пористая структура ТКФ ускоряет ремоделирование кости, облегчая колонизацию остеогенных клеток и питательных веществ через обширную капиллярную сеть, положительно влияя на ангиогенез (Malhotra A., Habibovic P., 2016). Применение ТКФ характеризуется высокой эффективностью в плане купирования инфекционного процесса и консолидации переломов, однако его механические свойства уступают губчатой кости или костному аллотрансплантату (Gouin F. et al., 2010; Roberts T.T., Rosenbaum A.J., 2012).

1.5.2.4. Двухфазные фосфаты кальция (комбинация ГА и ТКФ)

Для заполнения костных дефектов ТКФ в основном применяется в комбинации с ГА (Galois L., Mainard D., 2004; Faour O. et al, 2011; Campana V. et al, 2014). Биокompозитный материал на основе данных материалов сочетает все преимущества его компонентов: остеокондуктивность, биосовместимость, безопасность при использовании, отсутствие аллергических реакций и остеоиндукцию (Galois L., Mainard D., 2004; Bansal S. et al., 2009; Tonino A. J. et al., 2009; Rojbani H. et al., 2011; Geiger F. et al., 2012; Oh K.J. et al., 2016; Fernandez G.G. et al., 2018).

ГА резорбируется очень медленно – материал природного происхождения может сохраняться до 3 лет, а синтетического – более 10 лет после имплантации, обеспечивая медленное заселение клетками и перестройку кости (Hasharoni A., 2001; Ferguson J.Y. et al., 2017; Spivak J.M., Fernandez G.G. et al., 2018). Механические свойства ГА лучше, чем у ТКФ (средняя прочность на сжатие, соответственно 160 и 100 МПа), но ТКФ резорбируется быстрее ГА. Таким образом, их сочетание обеспечивает более быструю перестройку в кости, чем при использовании только ГА, и создает лучшие механические свойства, чем применение одного ТКФ (Bansal S. et al., 2014).

Остеозамещающие материалы на основе фосфата кальция успешно используются при лечении инфекции костей, так как они могут создавать локальное депо антимикробного вещества. Существуют различные подходы для импрегнации антибиотиков в данный материал: напыление *in situ*, смешивание порошков при синтезе скаффолдов и прессованных покрытий, абсорбцию в микросферах при синтезе ТКФ, ковалентную белковую фиксацию в микросферах, дип-покрытие, сопреципитацию (Eliaz N., Metoki N., 2017). Однако очень мало литературных данных об использовании биокompозитного материала ТКФ в комбинации с ГА в клинической практике при лечении инфекции костей и суставов.

1.5.2.5. Биоактивное стекло

Биостекло активно применяется в европейских странах для заполнения инфицированных костных дефектов (Lindfors N.C. et al., 2010; Romanò C.L. et al., 2014; Malat T.A. et al., 2018), несмотря на то, что является хрупким материалом с низкой механической прочностью (Krishnan V., Lakshmi T., 2013). Его антибактериальные свойства определяются повышением локального pH и осмотического давления за счет высвобождения ионов натрия, кальция и солей фосфора, что формирует неблагоприятные условия для бактериальной адгезии и пролиферации патогенов (Romanò C.L. et al., 2014). Биостекло является биосовместимым, остеокондуктивным материалом, имеет пористую структуру, не вызывает воспалительной реакции, что способствует резорбции и врастанию

кости, а полная резорбция материала на основе двуокиси кремния происходит в течение 6 месяцев (Fernandez G.G. et al., 2018).

По данным С.L. Romanò с соавт. (2014), эффективность применения в клинической практике у 27 пациентов составила 92,6% случаев со средним сроком наблюдения 1,8 года. N.C. Lindfors с соавт. (2010) достигли 100% купирования инфекции у 11 пациентов со сроком наблюдения 1 год.

В другом исследовании из 50 пролеченных пациентов успешные результаты были выявлены только в 86% случаях при сроке наблюдения 1 год (Malat T.A. et al., 2018). В настоящее время данный препарат не зарегистрирован в РФ.

1.5.3. Сравнительный анализ применения остеозамещающих материалов при лечении остеомиелита

По данным В. Pincher с соавт. (2019), эффективность одноэтапного лечения больных с хроническим остеомиелитом биологическими и небиологическими материалами была сопоставима и составила соответственно 89,8% и 94,2%. Однако, с точки зрения перестройки материала в костном дефекте пациентов, лучшие результаты были при использовании аутотрансплантатов. При этом основными недостатками их применения в клинической практике были ограниченная доступность материала и развитие болезненности в области донорского участка (Pincher V. et al., 2019) (табл. 1.4).

Несмотря на то, что синтетическая керамика и аллотрансплантаты обладают osteoconductive свойствами при замещении инфицированных костных дефектов, у них отсутствует способность к osteogenesis. Материалы на основе синтетической керамики различаются по скорости резорбции. Самая быстрая скорость резорбции у кальция сульфата. С одной стороны, это хорошо для высвобождения антимикробных препаратов, с другой стороны, это может неблагоприятно сказаться при osteoregeneration в склерозированной костной полости после санации очага инфекции, так как организм не успевает сформировать новую кость. Обратная ситуация с ГА, у которого скорость резорбции, по данным научной литературы, 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). По мнению J.Y. Ferguson с соавт. (2017), идеальный материал для заполнения костной полости при остеомиелите должен быть:

- биосовместимым, чтобы избежать местных реакций;
- биорезорбируемым, для отсутствия необходимости проведения операции по его удалению;
- способным локально элюировать высокие концентрации антибиотика;
- способным обеспечить механическую прочность кости;
- остеокондуктивным для стимуляции роста и ремоделирования новой кости.

Таблица 1.4

Свойства различных остеозамещающих материалов

Материал	Остеокондукция	Остеоиндукция	Остеогенез	Использование при инфекции	Отрицательные стороны
Аутотрансплантаты					
Губчатая аутокость	+	+	+	+	Ограниченная доступность и болезненность донорского участка
Кровоснабжаемая кость	+	+	+	+	
Аллотрансплантаты					
Губчатая аллокость	+	+/-	-	+	Риск передачи заболевания и иммунной реакции, отсутствие остеогенного потенциала
Синтетическая керамика					
Кальций сульфат	+	-	-	+	Быстрая резорбция (4-12 недель),
Гидроксиапатит	+	-	-	+	Медленная резорбция, часто неполная: не керамическая форма 6 месяцев; керамическая форма > 10 лет
Фосфат кальция	+	-	-	+	Медленная резорбция (от 6 месяцев до 10 лет)
β -трикальцийфосфат	+	-	-	+	Медленная резорбция (6-18 месяцев)

Другие					
Биоактивное стекло	+	-	-	+	Только биоактивная остеокондукция
ПММА	-	-	-	+	Инертный, экзотермический, мономер-опосредованный токсичный

По данным научных публикаций, уровень эрадикации инфекции варьирует от 80% до 100%, костная перестройка – от 87,5% до 100% (van Vugt T.A.G. et al., 2016). Однако дизайн большинства исследований, малая репрезентативность исследуемых групп не могут обеспечить высокий уровень доказательности. При одноэтапном хирургическом лечении остеомиелита ни один материал при заполнении костных дефектов, по-видимому, не имеет значимого превосходства, но худшие результаты (45,5% рецидива инфекции) показаны при проведении хирургической обработки без заполнения «мертвого пространства». (Pincher V. et al., 2019). До сих пор идет поиск идеального материала, метода и антибиотика для лечения остеомиелита.

1.6. Резюме

Остеомиелит является сложным трудноизлечимым заболеванием и требует больших материальных затрат со стороны здравоохранения. Помимо основного этиологического фактора – возбудителя, развитие и характер течения заболевания также связаны с состоянием организма пациента – наличием сопутствующих заболеваний, состоянием иммунной системы. Возбудители могут инфицировать мягкие ткани в области хирургического вмешательства, поверхность имплантата с последующим формированием биопленки, проникновением в костный мозг, а также колонизировать остеоцитарно-лакунарно-канальцевую сеть кортикальной кости, оставаясь недоступными для иммунной системы человека и антибиотиков. Развитие у бактерий резистентности к противомикробным препаратам ставит перед врачом сложную задачу выбора эффективных препаратов для лечения. Хирургическое лечение, направленное на сохранение конечности, основывается на 5 основных принципах: радикальная хирургическая обработка; адекватное

мягкотканное закрытие раны; восполнение костной ткани, стабилизация сегмента конечности; системная и местная антибиотикотерапия; реконструкция конечности и реабилитация. Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с хроническим остеомиелитом имеет основополагающее значение для достижения успешного результата. При хирургическом лечении с заполнением остаточных костных полостей до настоящего времени не решен ряд вопросов по методам и материалам для остеозамещения. Недостаточное количество и низкий уровень доказательности исследований эффективности того или иного метода лечения остеомиелита являются причиной отсутствия до настоящего времени четких рекомендаций по ведению профильных пациентов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе 4-го отделения гнойной хирургии и научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России. На первом этапе работы был проведен ретроспективный анализ историй болезни и рентгенограмм пациентов, которым были выполнены остеонекрэктомия очага остеомиелита и пластика полостного костного дефекта остеозамещающим материалом кальций сульфатом с тобрамицином (OSTEOSET T, Wright Medical Technology) в один или два этапа. На втором этапе проведены экспериментальные исследования, с разработкой оригинальной модели хронического остеомиелита большеберцовой кости с наличием полостного дефекта у кроликов. Проведены эксперименты одно- и двухэтапного лечения данной модели с замещением полостного дефекта β -трикальций-фосфата с гидроксиапатитом, импрегнированного различными антибиотиками. На третьем этапе работы мы проспективно апробировали в клинической практике хирургическую тактику одно- и двухэтапного заполнения полостного костного дефекта остеозамещающим материалом ТКФ-ГА (ReproBone, Ceramisys, Англия), импрегнированным антибиотиком, у пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей. На данном этапе мы сравнили результаты у пациентов проспективной части в зависимости от наличия или отсутствия активного дренажа в послеоперационном периоде. Также у этих пациентов с наличием дренажа мы изучили концентрацию антибиотика (ванкомицин) в дренажном отделяемом методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). На завершающем этапе был сформулирован дифференцированный подход к выбору тактики ведения больных с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей с наличием полостного костного дефекта на основании анализа результатов клинического исследования пациентов ретро- и проспективных групп.

2.1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Основу клинической части исследования составили 159 пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, проходивших лечение в отделении гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» Минздрава России по поводу хронического остеомиелита длинных трубчатых костей с полостным костным дефектом в период с 2009 по 2018 г. (рис. 2.1).



Рисунок 2.1. Схема распределения пациентов в зависимости от группирующего фактора

↔ – группы сравнения,

р – ретроспективная, п – проспективная

Критериями включения пациентов в исследование были:

1) наличие хронического остеомиелита длинных трубчатых костей 3-го и 4-го анатомических типов физиологических классов А и В (по классификации Cierny –

Mader), по поводу которого выполняли одно- или двухэтапное (установка спейсера из ПММА на первом этапе) хирургическое лечение с замещением полостного костного дефекта кости: сульфатом кальция с тобрамицином (Osteoset T) или биокompозитным материалом на основе β -трикальцийфосфата с гидроксипатитом (ReproBone);

2) удовлетворительное состояние мягких тканей, позволяющее адекватно закрыть операционную рану;

3) возможность проведения длительной (6–8 недель) пероральной АБТ;

4) отсутствие несанированных очагов инфекции (трофические язвы, мочеполовая инфекция, инфекция полости рта и прочие);

5) сформированный при некрсеквестрэктомии полостной костный дефект;

б) отсутствие синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) – характеризуется сочетанием двух или более из следующих признаков: температура $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$, частота сердечных сокращений >90 в минуту, частота дыхания >20 в минуту или гипервентиляция ($\text{PaCO}_2 \leq 32$ мм. рт. ст.), число лейкоцитов в крови $>12 \times 10^9/\text{л}$ или $<4 \times 10^9/\text{л}$ или незрелых форм $>10\%$);

2.1.1. Характеристика материалов ретроспективной части клинического исследования

Ретроспективная часть исследования основана на анализе результатов лечения 80 больных в возрасте от 21 до 79 лет, которым в период с 2009 по 2015 г. было проведено хирургическое лечение по поводу хронического остеомиелита длинных трубчатых костей с наличием полостного костного дефекта. Результаты лечения пациентов ретроспективной части исследования были прослежены и изучены в сроки от 1 месяца (при развитии рецидива инфекции – min) до 6 лет (max) после проведенного хирургического лечения, а медиана срока наблюдения составила 42,3 месяцев (МКИ 28,5–55,7).

Группы сравнения формировали по типу выполненной операции.

В группу Ip были включены 35 пациентов, которым в указанные сроки было выполнено одноэтапное лечение в объеме санации очага остеомиелита с

заполнением полостного костного дефекта биокompозитным материалом на основе кальций сульфата с тобрамицином (Osteoset T) (рис. 2.2).



Рисунок 2.2. Гранулы биокompозитного материала на основе кальций сульфата с тобрамицином

За период с 2009 по 2015 год 45 пациентам (группа Пp-1) был выполнен 1-й этап хирургического лечения хронического остеомиелита – санирующая операция с установкой цементного антимикробного спейсера (АМС). Из них у 15 человек (подгруппа Ip-АМС) по разным причинам не был проведен второй этап хирургического лечения. Таким образом, в группу Пp-2 включили 30 пациентов, которым были выполнены оба этапа хирургического лечения, где на втором этапе было проведено удаление спейсера и заполнение костного дефекта биокompозитным материалом на основе кальций сульфата с тобрамицином (Osteoset T). Группы ретроспективной части были сопоставимы по анатомическому типу и физиологическому классу и половозрастным характеристикам.

За показатели эффективности лечения принимали долю пациентов, у которых отсутствовали признаки рецидива инфекции в срок не менее года после проведенного лечения.

2.1.2. Характеристика материалов проспективной части клинического исследования

Проспективная часть исследования основана на анализе результатов лечения 79 больных в возрасте от 18 до 65 лет, которым в период с 2014 по 2018 год было

проведено хирургическое лечение по поводу хронического остеомиелита длинных трубчатых костей с наличием полостного костного дефекта. Результаты лечения пациентов проспективной части исследования были прослежены и изучены в сроки от 1 месяца (при развитии рецидива инфекции – min) до 5 лет (max) после проведенного хирургического лечения, а медиана срока наблюдения составила 34,2 месяца (МКИ 23,4 – 47,3). Группы сравнения формировали по типу выполненной операции. В группу Iп включены 26 пациентов, которым в указанные сроки было выполнено одноэтапное лечение в объеме санации очага остеомиелита с заполнением полостного костного дефекта биокompозитным материалом на основе β -трикальцийфосфата (40 масс%) с гидроксиапатитом (60 масс%) (ReproBone), импрегнированного антибиотиком (рис. 2.3).



Рисунок 2.3. Гранулы биокompозитного материала на основе β -трикальцийфосфата с гидроксиапатитом

В группе Iп выделена подгруппа с дренированием (I Д) и подгруппа без дренирования (I БД), которые состояли из 13 пациентов каждая. Критерии включения пациентов в подгруппу без дренирования:

- пациенты, которым проведено замещение полостного костного дефекта импрегнированным антибиотиком ТКФ-ГА при одноэтапном и двухэтапном методах лечения;
- 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.

Трем пациентам из 13 подгруппы I БД проведено закрытие остеотрепанационного «окна» пастой на основе ТКФ-ГА.

Проспективно 1-й этап хирургического лечения хронического остеомиелита (санирующая операция с установкой цементного антимикробного спейсера) выполнен у 53 пациентов. Второй этап не был проведен 13 пациентам по разным причинам (9 пациентов остались со спейсером, 2 – проведены реконструктивные операции с установкой металлоконструкции, 1 – проведена мышечная пластика, 1 – лечение у онкологов по поводу злокачественного новообразования мягких тканей в области хирургического вмешательства).

Группу III 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 III (n=40) на втором этапе были выделены подгруппы в зависимости от используемого дренажа: подгруппа II Д (n=17) и подгруппа II БД (n=23). Критерии включения пациентов в подгруппу без дренирования при двухэтапном лечении соответствовали критериям включения данных пациентов при одноэтапном лечении. Шести пациентам из 23 подгруппы II БД проведено закрытие остеотрепанационного «окна» пастой на основе ТКФ-ГА. У пациентов группы III (n=16), которым было проведено дренирование послеоперационной раны после хирургического лечения с замещением костных дефектов ТКФ-ГА (n=2) и спейсером ПММА (n=14), импрегнированным ванкомицином, определяли локальную концентрацию антибиотика в дренажном отделяемом.

За показатели эффективности лечения принимали долю пациентов, у которых отсутствовали признаки рецидива инфекции в срок не менее года после проведенного лечения.

2.2. Материалы экспериментальных исследований

Экспериментальная часть диссертационной работы была выполнена на базе научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» Минздрава России.

Объектами исследования были половозрелые кролики породы советская шиншилла. Хирургическое вмешательство выполняли на большеберцовой кости животных – всего 95 макропрепаратов (рис. 2.4.).

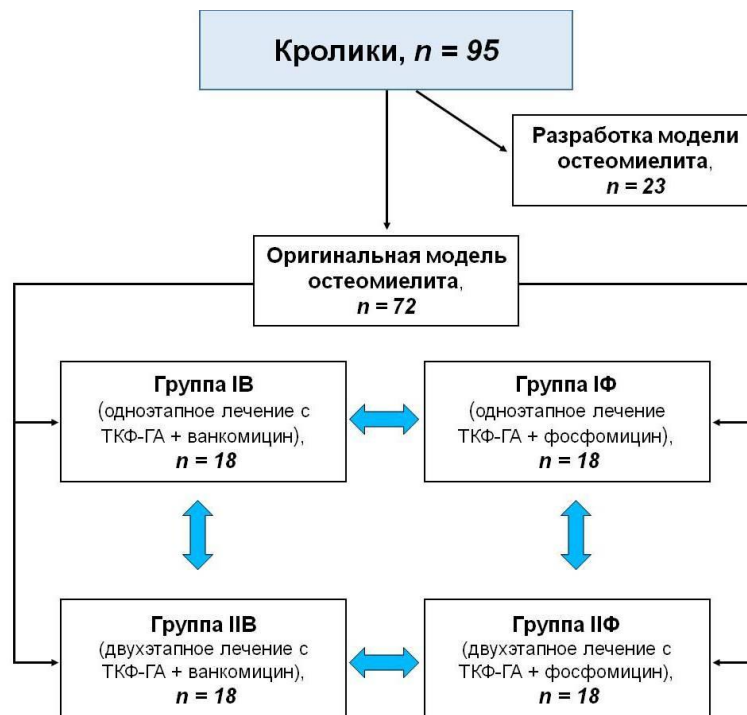


Рисунок 2.4. Схема распределения экспериментальных животных (кроликов) в зависимости от группирующего фактора

↔ – группы сравнения

Все особи были женского пола. Возраст животных в среднем составил 7 месяцев (диапазон 6–8 месяцев). Медиана массы тела объектов исследования составила 2650 г (МКИ 2500–2800 г). Животные в различных группах исследования существенно не различались по массе, полу и возрасту.

Для разработки оригинальной модели остеомиелитического костного дефекта были выделены:

- основная группа – разработанная нами модель локализованного хронического остеомиелитического дефекта (n=10);
- группа сравнения – классическая модель остеомиелита без использования заселенной патогенной флорой гемостатической губки (n=10);
- контрольная группа – животные с костным дефектом без инфицирования (n=3).

Распределение животных по группам. В экспериментальные группы были отобраны животные без признаков отклонений внешнего вида – чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения в группе более чем на $\pm 10\%$. На каждое животное заводили отдельную историю болезни.

Из разработанных нами оригинальных моделей остеомиелитического костного дефекта у кроликов сформированы экспериментальные группы сравнения с одно- или двухэтапным методом лечения с использованием материала на основе ТКФ-ГА (ReproBone), импрегнированного антибиотиками:

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

2.3. Характеристика методов ретроспективной части клинического исследования

Ретроспективный анализ результатов лечения больных проводили на основании медицинской документации (данных амбулаторных карт, выписных эпикризов, историй болезни, рентгенограмм). В исследуемых группах учитывали и проводили сравнительный анализ следующих показателей: пол; возраст; данные анамнеза (длительность инфекции, этиопатогенез заболевания, количество и объем предшествующих санлирующих операций, консервативное антибактериальное лечение); 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 (лейкоциты, СРБ) при поступлении и на момент выписки; развитие рецидива инфекционного процесса после лечения. Отдаленные результаты были получены на основании контрольных осмотров, телефонных опросов и по переписке в сроки не менее 2 лет.

2.4. Методика выполнения хирургического вмешательства

Все пациенты, включенные в исследование, со дня операции получали комбинированную эмпирическую или этиотропную АБТ с учетом полученных результатов дооперационного бактериологического исследования свищевого отделяемого и/или результатов за предшествующую госпитализацию. При получении результатов исследования интраоперационно взятых тканевых биоптатов проводили коррекцию АБТ. Внутривенное введение антибактериальных препаратов составляло в среднем 10 дней (7–14 дней), далее продолжалась пероральная терапия в течение 4–8 недель.

2.4.1. Этап санации

Всем пациентам выполняли хирургическую обработку очага инфекции с иссечением патологических и явно нежизнеспособных тканей, предварительно прокрасив свищевой ход (при его наличии) спиртовым раствором бриллиантовым зеленым. С помощью сверел, остеотома и долот формировали остеотрепанационное «окно» над очагом остеомиелита с целью тщательного дебридмента (рис. 2.5 а). Остеонекрэктомию проводили ложками, фрезами и гибкими развертками до здоровой кости (положительный симптом «кровавой росы») (рис. 2.5 б). Далее применяли обильное промывание раны растворами антисептиков (3% перекись водорода, 0,05% хлоргексидин, 0,1-0,2% лавасепт) и физиологическим раствором (рис. 2.5 в).



Рисунок 2.5. Хирургическая обработка очага остеомиелита: а – формирование остеотребпанационного окна; б – остеонекрэктомия фрезой; в – промывание раны растворами антисептика

После этапа санации меняли операционное белье и перчатки хирурга на стерильные. Определение размера полостного костного дефекта проводили с помощью шприца Жане и физиологического раствора, который заполнял костную полость, определяя объем в мл. При обработке костномозгового канала гибкими развертками объем костного дефекта эндоста диафиза рассчитывали как объем полого цилиндра по формуле $v = \pi \times h \times (r_2^2 - r_1^2)$, где r_1 – радиус костномозгового канала до санации, r_2 – радиус развертки, используемой при остеонекрэктомии, h – протяженность дефекта (рис. 2.6).

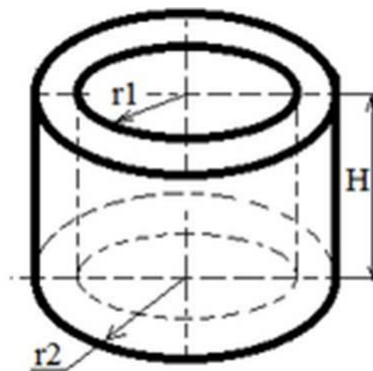


Рисунок 2.6. Схема полого цилиндра, по формуле которого использовался метод для определения объема эндостального дефекта костномозгового канала трубчатой кости при остеонекрэктомии развертками

Пример вычисления костного дефекта: если внутренний радиус длинной трубчатой кости равен 0,5 см, после прохождения гибкими развертками на

протяжении 10 см до 12 размера (диаметр 1,2 см), объем потери эндоста будет примерно равен 3,454 мл, т. к. $3,14 \times 10 \times (0,6^2 - 0,5^2) = 3,454$.

2.4.2. Одноэтапное замещение полостного костного дефекта

При одноэтапном лечении пациентам проводили пластику биокompозитным материалом образованного полостного костного дефекта. В группе Ір одноэтапно заполняли костную полость гранулами на основе кальций сульфата с тобрамицином (Osteoset T) (рис. 2.7).



Рисунок 2.7. Фоторентгенограммы пациента Б., страдающего хроническим послеоперационным остеомиелитом нижней трети правой большеберцовой кости: а – до операции; б – после одноэтапной операции с использованием кальций сульфата с тобрамицином

Пациентам группы Ір одноэтапно заполняли костную полость гранулами β -трикальцийфосфата с гидроксиапатитом (ReproBone), импрегнированным антибиотиком (рис. 2.8). Импрегнацию материала антибиотиком (ванкомицин 2 г, или фосфомицин 4 г, или цефуроксим 1,5 г на 20 г материала) проводили интраоперационно в зависимости от результатов бактериологического исследования образцов биоматериалов из области инфекционного процесса или эмпирически при их отсутствии. Суммарная доза антибиотика не превышала суточную дозу.



Рисунок 2.8. Фоторентгенограммы пациента Б. с хроническим послеоперационным остеомиелитом нижней трети правой большеберцовой кости:
а – до операции; б – после одноэтапной операции
с использованием ТКФ-ГА

При геморрагическом отделяемом из костномозгового канала трубчатой кости через трепанационное «окно» после проведенной пластики гранулами ТКФ-ГА, импрегнированными антибиотиком, в 9 случаях дополнительно использовали пасту на основе ТКФ-ГА (ReproBone Novo, Ceramisys, Англия) с целью герметизации костного дефекта (рис. 2.9).

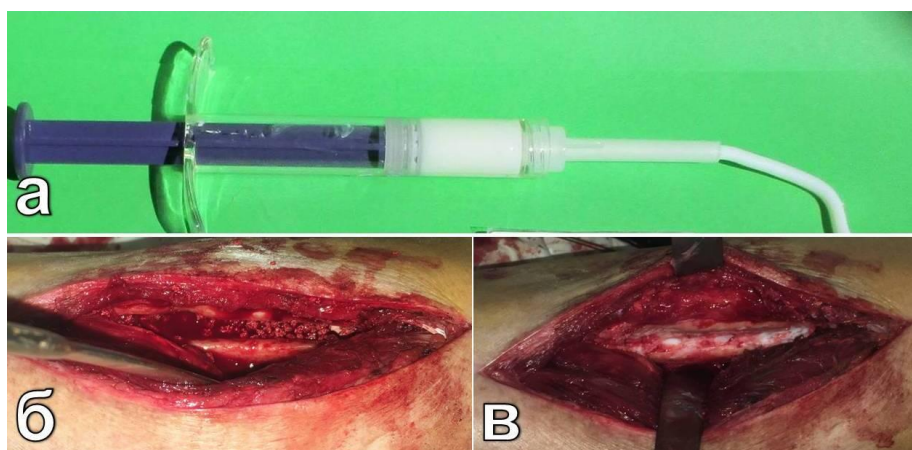


Рисунок 2.9. Применение пасты на основе ТКФ-ГА: а – внешний вид препарата ReproBone Novo; б – геморрагическое отделяемое из костномозгового канала после заполнения полости гранулами ТКФ-ГА; в – закрытие и герметизация дефекта кортикального слоя большеберцовой кости

2.4.3. Двухэтапное замещение полостного костного дефекта

При двухэтапном лечении пациентам на первом этапе проводили заполнение дефекта спейсером в виде бус на основе полиметилметакрилата (ПММА) с гентамицином и клиндамицином (Refobacin® Revision, Zimmer Biomet, США) или с гентамицином (DePuy CMW 1 Gentamicin, DePuy CMW 3 Gentamicin, Johnson & Johnson Medical Limited, Англия). Костный цемент DePuy с гентамицином использовали как изолировано, так и с возможной дополнительной импрегнацией антибиотиками (ванкомицин 2 г, или фосфомицин 4 г, или цефуроксим 1,5 г на 20 г материала), в зависимости от результатов бактериологического исследования образцов биоматериалов из области инфекционного процесса или эмпирически при их отсутствии. Суммарная доза антибиотика не превышала суточную дозу. После смешивания сухого вещества, антибиотика и мономера в процессе полимеризации (тестообразная консистенция материала) интраоперационно формировали «бусы» из костного цемента, фиксированные на серкляжной проволоке (рис. 2.10). Завершение полимеризации характеризовалось повышением температуры и затвердеванием материала в заданной форме. Сформированный спейсер укладывали в костный дефект.



Рисунок 2.10. Интраоперационный фотоснимок спейсера на основе ПММА в виде бус при заполнении костного дефекта

После купирования признаков воспаления пациенты госпитализировались повторно для проведения второго этапа хирургического лечения – удаления спейсера, пластики биокомпозитным материалом полостного костного дефекта.

На втором этапе проводили удаление бус ПММА и заполнение костной полости кальций сульфатом с тобрамицином (Osteoset T) в группе IIp (рис. 2.11), а в группе IIIp – гранулами β -трикальцийфосфата с гидроксиапатитом (ReproBone), импрегнированным антибиотиком (рис. 2.12).

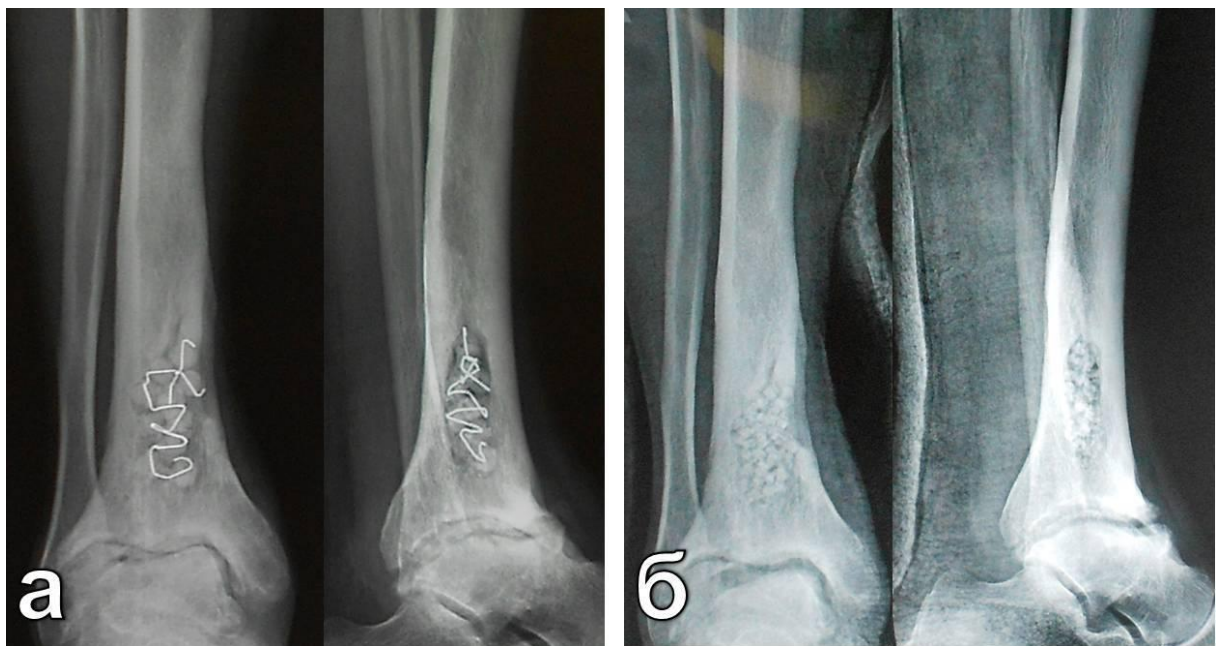


Рисунок 2.11. Фоторентгенограммы пациента Л. с хроническим послеоперационным остеомиелитом нижней трети правой большеберцовой кости: а – после 1-го этапа лечения; б – после 2-го этапа лечения с использованием материала на основе кальция сульфата с тобрамицином

Дополнительную импрегнацию ТКФ-ГА проводили антибиотиками (ванкомицин (2 г) или фосфомицин (4 г) или цефуроксим (1,5 г) на 20 г материала).

Операционную рану чаще всего дренировали перфорированными полихлорвиниловыми трубками при одноэтапном методе и первом этапе лечения, на втором же этапе лечения при отсутствии признаков воспаления, затеков и геморрагического отделяемого из костномозгового канала обходились без дренажа

и послойно ушивали. Всем пациентам с 4-м анатомическим типом (по классификации Cierny – Mader) в связи с нарушением опороспособности дополнительно накладывали стабилизирующий аппарат внешней фиксации (АВФ) на пораженную конечность вне очага инфекции или гипсовую повязку.

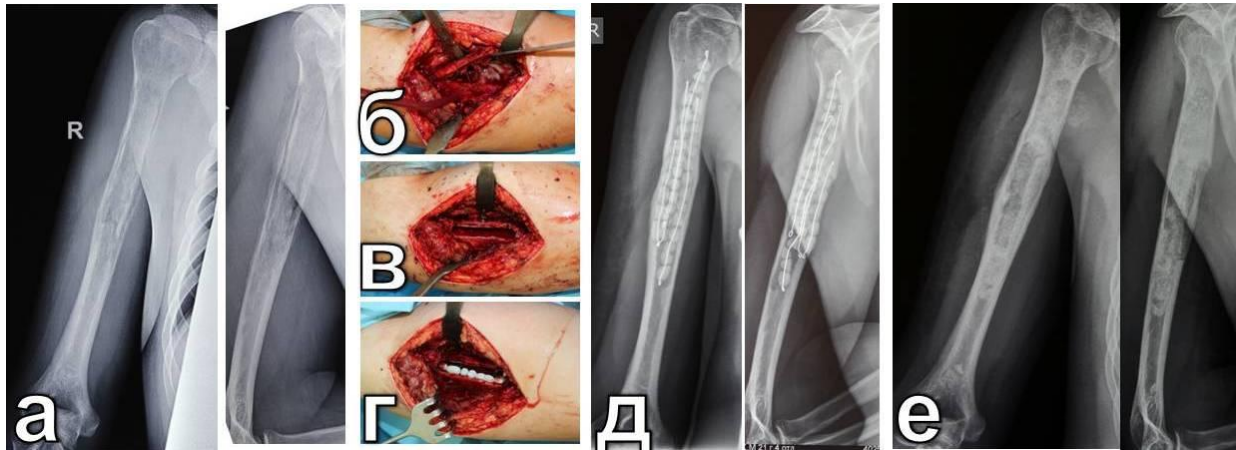


Рисунок 2.12. Фоторентгенограммы и интраоперационные фотоснимки двухэтапного лечения пациента А. с хроническим гематогенным остеомиелитом правой плечевой кости с использованием ТКФ-ГА, импрегнированным антибиотиком: а – до операции; б – очаг остеомиелита; в – остеотрепанационное «окно» после санации; г – заполнение костного дефекта спейсером в виде бус; д – после установки спейсера; е – после удаления спейсера и заполнения полости ТКФ-ГА

Интраоперационную кровопотерю определяли объемным методом по количеству крови, собранной в мерные емкости с помощью электроотсоса при выполнении оперативного вмешательства. Длительность операции определяли как интервал времени между разрезом кожи и наложением асептической повязки на ушитую рану.

2.5. Характеристика методов проспективной части клинического исследования

В проспективной части в исследуемых группах учитывали и проводили сравнительный анализ следующих показателей: пол; возраст; данные анамнеза (длительность инфекции, этиопатогенез заболевания, количество предшествующих saniрующих 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 (лейкоциты, СРБ, гемоглобин, эритроциты) при поступлении и на момент выписки; развитие рецидива инфекционного процесса после лечения. К saniрующим операциям относили только те, при которых был проведен дебридмент костной ткани (остеонекрэктомия) или удаление металлоконструкции. Изолированные операции в пределах мягких тканей, такие как вскрытие, дренирование флегмон и абсцессов, иссечение свищевых ходов и т.д., не учитывали.

Рентгенологическое обследование пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей проводили по общепринятой схеме (в 2-х проекциях) при поступлении и после операции. При наличии у пациента свищевого хода дополнительно проводили контрастную рентгенофистулографию для определения распространения гнойного процесса в тканях и выявления затеков. МСКТ проводили в отделении лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» Минздрава России пациентам для определения объема деструкции костной ткани и локализации очагов, трудно выявляемых при стандартной рентгенографии (рис. 2.13).



Рисунок 2.13. Фоторентгенограммы (а) и компьютерная томография (б) пациента С. страдающего хроническим остеомиелитом проксимального отдела большеберцовой кости с наличием полостного костного дефекта

Анализ результатов в выделенных клинических подгруппах сравнения в зависимости от наличия активного дренирования послеоперационной раны проводили по следующим критериям: изменения лабораторных показателей крови (эритроциты, гемоглобин) до операции и в раннем послеоперационном периоде; заживление раны (первичным/вторичным натяжением), срок снятия швов; длительность промокания послеоперационной повязки; отек и болевой синдром в области послеоперационной раны в раннем послеоперационном периоде; достижение стойкой ремиссии (более года) остеомиелита после операции.

Отдаленные результаты были получены на основании контрольных осмотров, телефонных опросов и по переписке.

2.5.1 Методика определения локальной концентрации ванкомицина в дренажном отделяемом

У пациентов группы Пп (n=16), 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 было взято геморрагическое содержимое дренажа. В количестве 4-5 мл дренажное отделяемое забирали в пробирку с активатором свертывания – для получения сыворотки крови (рис. 2.14).

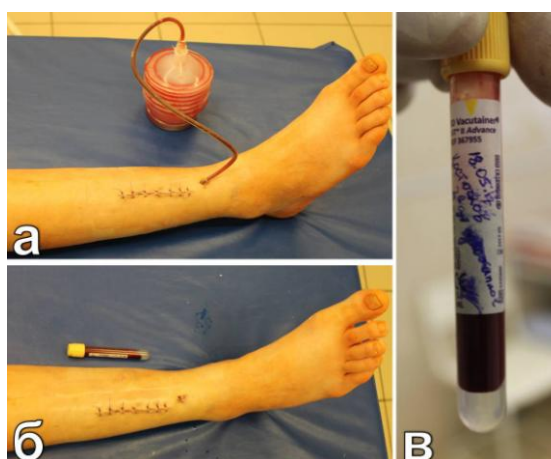


Рисунок 2.14. Забора геморрагического дренажного отделяемого:
а – активное дренирование послеоперационной раны; б – 5 мл содержимого дренажа перелито в пробирку с активатором свертывания, дренаж удален;
в – пробирка с дренажным содержимым

Концентрацию антибиотиков определяли методом ВЭЖХ на анализаторе Prominence LC-2030C 3D (Shimadzu, Япония) в научном отделении профилактики и лечения раневой инфекции ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» Минздрава России. В исследуемой сыворотке крови белки осаждали добавлением раствора ацетонитрила в соотношении 1:3 к объему образца и центрифугировали 10 мин со скоростью 12000 оборотов в минуту. Полученный надосадок разводили в 10 раз в дистиллированной воде и загружали в анализатор. Определение антибиотиков проводили в соответствии с заранее отработанной стандартной кривой концентрации. Результат мкг/мл мы умножали на количество дренажного отделяемого за сутки в мл, делили на 1000 (для перевода из мкг в мг) и получали количество ванкомицина (в мг), которое выделилось из дренажа.

2.6. Гематологические и биохимические методы исследований

Гематологические и биохимические методы исследований крови проводили в центральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» Минздрава России. При поступлении в стационар и после операции всем пациентам выполняли стандартное лабораторное обследование: клинический и биохимический анализы крови, мочи, коагулограмма. В данном исследовании у всех больных была проведена оценка количества лейкоцитов, уровень С-реактивного белка (СРБ) до операции и перед выпиской (10–12-е сутки после операции), а также оценка количества эритроцитов и уровень гемоглобина до и после операции у пациентов проспективной части. Забор крови для анализа выполняли в процедурном кабинете отделения гнойной хирургии № 4 системами для забора крови. Для проведения гематологических исследований использовались пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой, а для исследования биохимических показателей применяли пробирки с активатором свертывания.

Клинический анализ крови с подсчетом количества лейкоцитов и определением уровня гемоглобина проводили на автоматическом

гематологическом анализаторе Beckman&Coulter LH 500 (Beckman Coulter Inc., США). Уровень СРБ высчитывали на биохимическом анализаторе Roche Cobas INTEGRA-800 (Roche Inc., США).

2.7. Бактериологические методы исследования

Бактериологическое исследование на дооперационном этапе выполняли у пациентов с функционирующими свищевыми ходами. Материалом служили тканевые биоптаты свищевого хода, сбор которого производили артроскопическими кусачками. Интраоперационно материалом для бактериологического исследования служили тканевые биоптаты (3–5 образцов), взятые из разных точек инфекционного очага, а также удаленные ортопедические конструкции при их наличии. Тканевые биоптаты помещали во флаконы с питательной средой (4 мл). Удаленные из очага инфекции конструкции помещали в стерильные герметичные пластиковые контейнеры с физиологическим раствором. После окончания хирургического вмешательства тканевые биоптаты и удаленную конструкцию доставляли в бактериологическую лабораторию. В лаборатории для исследования биоматериалов применяли метод прямого посева на питательные среды: колумбийский агар, шоколадный агар, агар Шедлера. Конструкции обрабатывали с помощью ультразвука в течение 5 минут при мощности 300 Вт и частоте 40 кГц для получения микробных клеток, которые в дальнейшем культивировали на питательных средах.

Исследование биоматериала от пациентов проводили в соответствии с Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04. 2004). Полученные данные интерпретировали в соответствии с критериями EUCAST.

2.8. Методики анализа результатов

Учет сведений об эффективности лечения остеомиелита осуществляли не менее чем через год после проведенного лечения по факту отсутствия рецидива инфекции. Визуальная аналоговая шкала (ВАШ, Visual Analogue Scale – VAS) применялась у пациентов проспективной части. Эта шкала оценивает

субъективные болевые ощущения пациента. ВАШ представляет собой отрезок прямой длиной 10 см. Его начало соответствует отсутствию болевого ощущения – «боли нет», а конечная точка отражает мучительную нестерпимую боль – «невыносимая боль». Пациенту предлагается сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент болей. Расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицируется как минимальная (слабая), от 3 до 4 см – умеренная, от 5 до 6 см – сильная, от 7 до 8 см – очень сильная и от 9 до 10 см – максимально возможная.

Сбор информации осуществляли путем личного осмотра больных в стационаре и поликлинике ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» Минздрава России. Пациенты, которые не имели возможность прибыть на осмотр, были опрошены по телефону и электронной почте.

2.9. Методы исследований экспериментальной части исследования *in vivo*

2.9.1. Условия содержания лабораторных животных (кроликов)

Эксперименты проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Council of the European Communities Directive 86/609/EES) (Страсбург, 1986), а также с Приказом МЗ РФ №708Н от 23 августа 2010 г. Все процедуры с животными были рассмотрены и утверждены Локальным этическим комитетом на предмет соответствия этическим принципам.

Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в руководстве “The Guide for Care and Use of Laboratory Animals” (1996). Животные были здоровы, имели ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья. Животные были адаптированы/акклиматизированы в лаборатории в течении как минимум 7 дней до начала введения.

Животные находились в идентичных условиях кормления и содержания. Кроликов содержали в клетках по 3 особи в условиях искусственного освещения

(по 12 часов темного и светлого времени), принудительной 12-кратной в час вентиляции, при температуре 18–26°C и относительной влажности 30–70%.

Подстил. Использовали коммерческий подстил для грызунов LIGNOCEL (JRS, Germany). Не было контаминации подстила, способной повлиять на результаты исследования.

Корм. Кролики получали стандартный брикетированный корм «Корм для содержания лабораторных грызунов ПК-120» (Россия, ГОСТ), его давали *ad libitum* в кормовое углубление стальной решетчатой крышки клетки. Кормление кроликов производили три раза в день, в рацион кормления входили морковь, капуста, комбикорм с витаминными добавками, вода. Данные о составе и качестве корма от производителя хранятся в документации лаборатории. Не было контаминации корма, способной повлиять на результаты исследования.

Вода. Фильтрованную водопроводную воду давали *ad libitum* в стандартных стеклянных бутылках по 500 мл с конической пробкой из нержавеющей стали с отверстием в центре. Подготовка воды обеспечивала отсутствие контаминации, способной повлиять на результаты исследования. В лаборатории проводятся периодически анализы питьевой воды на микробиологическую контаминацию. Результаты анализа воды хранятся в документации лаборатории.

За сутки до операции кормление прекращали, животные получали лишь воду. Оперативное вмешательство кроликам проводили под кетаминным наркозом – 5% раствор до 4 мл. Эвтаназию кроликам производили путем передозировки раствора 20% тиопентала натрия – 4,0 г. Все манипуляции над животными проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными.

2.9.2. Модель хронического остеомиелита у кроликов

Для выполнения экспериментальной части исследования *in vivo* предложен способ создания оригинальной модели хронического остеомиелитического

костного дефекта (патент RU 2622209C1 Способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика).

Способ осуществляли следующим образом: в асептических условиях кроликам породы шиншилла весом 2,5–3,5 кг под внутривенной анестезией (кетамин) проводили оперативное вмешательство по общепринятой методике. При этом на латеральной поверхности в области проксимального метаэпифиза большеберцовой кости стоматологическим бором под углом 45° относительно поверхности кости круговыми движениями формировали трепанационное отверстие округлой формы диаметром 8 мм. В сформированный костный дефект помещали заранее заготовленную стерильную гемостатическую губку, размер которой соответствовал размеру костного дефекта. Затем в костный дефект в область лежащей на дне костной раны гемостатической губки шприцом вносили 0,5 мл микробной взвеси (суточная культура золотистого стафилококка 10^6 КОЕ/мл). Далее костный дефект укрывали подлежащими тканями и ушивали послойно, после чего животных содержали в обычных условиях не менее 21 суток, что приводило к формированию локализованного очага хронического остеомиелита за счет купирования кровотечения и ограничения распространения инфицирующего агента на смежные сегменты и снижало риск генерализации инфекционного процесса и гибели экспериментального животного.

С целью изучения возможных осложнений, летальности животных, а также соответствия воспроизведения моделей остеомиелита было проведено сравнение разработанной нами модели локализованного хронического остеомиелитического дефекта (основная группа, $n=10$) и классической модели остеомиелита без использования заселенной патогенной флорой гемостатической губки (группа сравнения, $n=10$), контрольную группу составили 3 животных с костным дефектом без инфицирования. Исследование проводили на самках кроликов породы шиншилла весом 2,5–3,5 кг.

Животным основной группы под внутривенным наркозом (кетамин) в асептических условиях фиксировали заднюю конечность, продольным разрезом

обнажали большеберцовую кость, далее на латеральной поверхности в области проксимального метаэпифиза большеберцовой кости стоматологическим бором под углом 45° относительно поверхности кости круговыми движениями формировали трепанационное отверстие округлой формы диаметром 8 мм. В сформированный костный дефект помещали заранее заготовленную стерильную гемостатическую губку размером соответствующую костному дефекту. Затем в костный дефект в область лежащей на дне костной раны гемостатической губки шприцом вносили 0,5 мл микробной взвеси (суточная культура золотистого стафилококка 10^6 КОЕ/мл), далее костный дефект укрывали подлежащими тканями, ушивали послойно и обрабатывали раствором йода.

Животным группы сравнения также формировали костный дефект (по приведенной выше схеме), но взвесь микроорганизмов вносили непосредственно в область дефекта без использования гемостатической губки.

Животным контрольной группы также моделировали костный дефект (по приведенной выше схеме), но взвесь микроорганизмов не вносили.

2.9.3. Оценка антимикробной активности образцов костного цемента на основе ПММА *in vitro*

Тестировали пять групп образцов цемента на основе ПММА: контрольные образцы готовили из костного цемента DePuy CMW 1 Gentamicin, содержащего 4,22% гентамицина, без внесения дополнительного антибиотика. Для получения опытных образцов в асептических условиях 20 г сухого вещества смешивали с 1 или 2 граммами ванкомицина или с 2 или 4 граммами фосфомицина. Затем полученную сухую смесь перемешивали с необходимым количеством мономера и формировали образцы в виде пластин размерами $2 \times 15 \times 10$ мм. В каждую группу входило по пять образцов КЦ, существенно не различающихся по массе.

Оценку антимикробной активности проводили в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC6538 (MSSA), *Staphylococcus aureus* ATCC33591 (MRSA), *Klebsiella pneumoniae* ATCC33495 и *Escherichia coli* ATCC25922. Культуры штаммов приводили к стандартной мутности 0,5 McFarland и использовали для

получения бактериального газона на поверхности плотной питательной среды (агар Мюллера – Хинтон, OXOID, Великобритания). Каждый образец помещали в отдельный стерильный контейнер (бакпечатка, «Медполимер», РФ), содержащий 2 мл инкубационного раствора (0,9% NaCl) и инкубировали в течение суток (37°C, 100 об/мин). На следующие сутки образец переносили в новый контейнер со свежим раствором и продолжали инкубировать в прежних условиях в течение суток. После каждых суток инкубации 10 мкл раствора наносили в дубликатах на газон бактериальной культуры в чашках Петри и далее инкубировали 18 ч при 37 С. Процедуру повторяли в течение 28 суток. Об антимикробной активности исследуемого образца судили по наличию зоны лизиса бактериальной культуры в области нанесения 10 мкл инкубационного раствора (рис. 2.15).

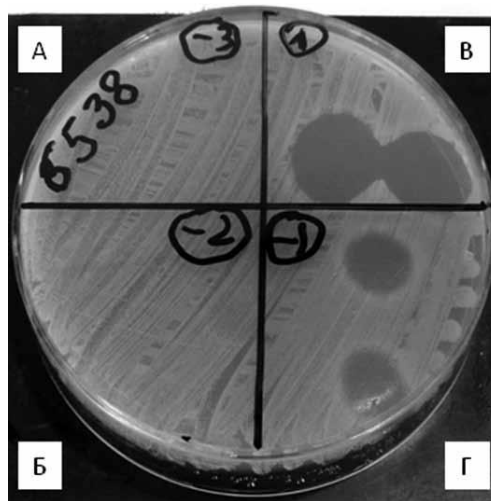


Рисунок 2.15. Интерпретация результатов с учетом зон лизиса:
А, Б — отрицательные результаты (-); В, Г — положительные результаты (+)

2.9.4. Одноэтапное оперативное лечение хронического остеомиелита у кроликов

При одноэтапном хирургическом лечении очага остеомиелита выполняли санацию очага инфекции с последующим замещением костного дефекта материалом на основе ТКФ-ГА (PerioBone), импрегнированным антибиотиком, минуя этап укладки костного цемента. Системная антибактериальная терапия была проведена цефтриаксоном, начиная с первых суток после санации очага инфекции, в дозировке по 0,1 г 1 раз в сутки внутримышечно в течение 21 суток.

2.9.5. Двухэтапное оперативное лечение хронического остеомиелита у кроликов

После моделирования инфицированного полостного дефекта большеберцовой кости кролика на первом этапе двухэтапного лечения проводилась санация очага остеомиелита с установкой спейсера на основе ПММА с гентамицином с дополнительным добавлением ванкомицина (10 масс. %) экспериментальным животным группы 2В и фосфомицина (10 масс. %) кроликам группы 2Ф. Системная антибактериальная терапия проводилась аналогично одноэтапному хирургическому лечению.

Вторым этапом хирургического лечения, на 21-е сутки от момента установки спейсера, выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления костного цемента из области дефекта костной ткани. Новообразованный костный дефект был замещен биорезорбируемым материалом на основе ТКФ-ГА, импрегнированным антибиотиком.

2.9.6 Методика лучевых исследований (рентгенографии)

Всем животным опытных и контрольных групп выполняли рентгенологические исследования в послеоперационном периоде. Укладку выполняли в положении животного на спине с центрацией рентгеновских лучей на область коленных суставов. Рентгенографию в боковой проекции выполняли в положении животного на боку, держа за задние лапы. В первые и 21-е сутки после операции оригинальной модели остеомиелита выполняли рентгенологическое исследование области формирования костного дефекта. Рентгенологические исследования выполняли в двух стандартных проекциях: на 1-е сутки после каждого этапа хирургического лечения для определения состоятельности формирования костного дефекта; на 45-е и 90-е сутки от момента укладки биорезорбируемого материала в область костного дефекта – для динамического наблюдения за степенью костной репарации и оценки реорганизационных процессов в группах животных с наличием остеозамещающих материалов в костной полости (табл. 2.1, 2.2).

Для выполнения рентгенографии использовали аппарат Phillips Diagnost. Условия съемки: 42 kV, 5.00 mAs, 22,9 ms. Фокусное расстояние составляло 1 м. При рентгенологическом исследовании у животных оценивали границы костного дефекта и кортикальной пластинки, характер содержимого костной полости (секвестр, материал), признаки секвестрации и реорганизации в дефекте.

Таблица 2.1

Схема обследования экспериментальных животных при одноэтапном лечении остеомиелита в группах IV и IF

Исследование	Сутки после операции				
	1-е	7-е	14-е	45-е	90-е
Бактериологическое		+	+		
Патоморфологическое			+	+	+
Рентгенография области дефекта	+			+	+

Таблица 2.2

Схема обследования экспериментальных животных при двухэтапном лечении остеомиелита в группах IIB и IIF

Исследование	Сутки после операции							
	Первый этап			Второй этап				
	1-е	7-е	14-е	1-е	7-е	14-е	45-е	90-е
Бактериологическое		+	+	+	+	+		
Патоморфологическое			+	+		+	+	+
Рентгенография области дефекта	+			+			+	+

2.9.7. Методика морфологических исследований

Для изучения процессов реорганизации биорезорбируемых материалов в костном дефекте с наличием очага остеомиелита, создан стандартизированный дефект костной ткани с инфицированной костной стенкой.

Для проведения морфологического исследования после эвтаназии животных производили забор фрагмента проксимального отдела большеберцовой кости. Патоморфологические исследования проводились на - 14-е; 21-е; 45-е; 90-е сутки.

Материал для микроскопии фиксировали в 10% формалине (pH 7,4), декальцинировали в 25% растворе соли органической кислоты Трилон Б (Химпэк, Россия), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации на установке проводки материала Microm STR-120 (Micron Technology, США) и заливали в парафин, применяя заливочную станцию Leica EG H+C+F 1150 (Leica Biosystems, Германия). После традиционной проводки и заливки в парафин изготавливали серийные срезы толщиной 5–7 мкм с помощью микротомы Leica RM 2125 RTS (Leica Biosystems, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином согласно инструкции фирмы-производителя (Био-Витрум, Россия) на автоматическом линейном стейнере Raffaello Advanced (DIAPATH, S.p.A., Италия). Микроскопическое исследование и фотодокументирование выполняли с помощью микроскопа EVOS XL CORE (Invitrogen, США) при увеличении $\times 4$, $\times 10$, $\times 20$ и $\times 40$, что соответствует стандартному увеличению $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, с использованием программы Видео-тест Морфология, 4.0. (рис. 2.16).

При микроскопическом описании микропрепаратов из области костного дефекта оценивались признаки остеогенеза как проявления остеоиндуктивных свойств ТКФ-ГА; явления рассасывания собственной костной ткани; состояние остеозамещающего материала; фиброзирование костномозгового пространства и воспалительная инфильтрация. С целью количественной оценки изменений в костной ткани большеберцовой кости производили гистоморфометрическое исследование, при этом измеряли площадь материнской кости, новообразованной кости, фиброзной ткани и остеозамещающего материала при помощи специальной морфометрической сетки. Визуализацию, оптическое изображение и

гистоморфометрический анализ микрообъектов производили в ручном режиме при увеличении x100.

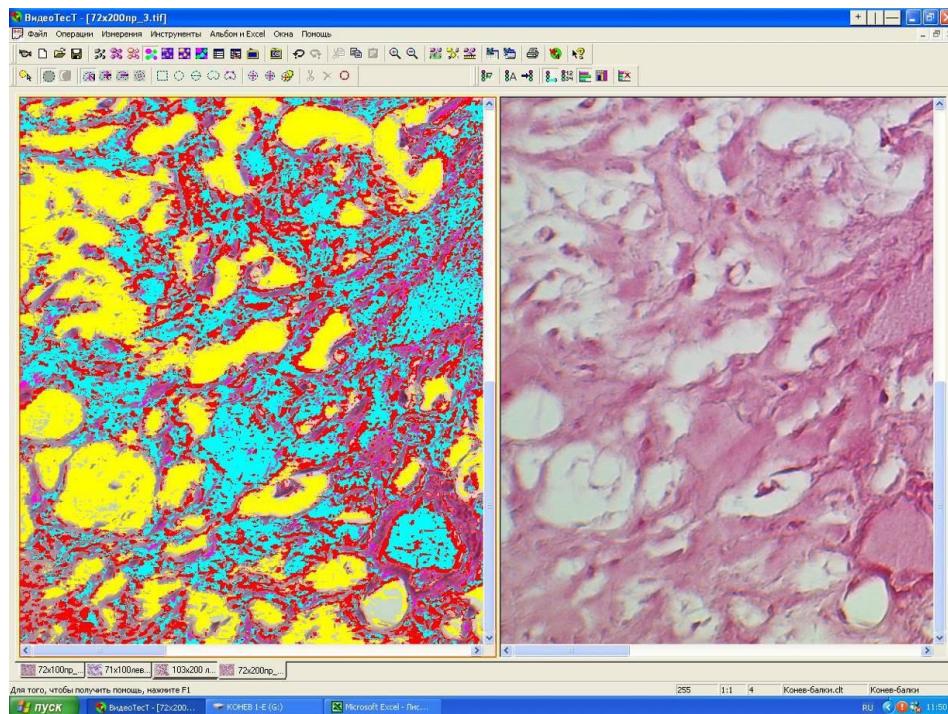


Рис. 2.16. Пример визуализации изображения микропрепарата в программе Видео-тест Морфология, 4.0. (цветом выделены необходимые морфологические показатели)

2.9.8. Микробиологические исследования биологических образцов

После заселения зоны костного дефекта патогенной флорой, на 7-е и 14-е сутки, проводилась пункция области оперативного вмешательства. Полученное содержимое отправлялось на микробиологическое исследование для оценки роста *S. aureus*. Помимо этого при повторных оперативных вмешательствах исследовали тканевые биоптаты, остеозамещающие материалы и удаленные цементные спейсеры в области костного дефекта.

2.10. Методики статического анализа количественных данных

Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц, визуализацию структуры данных и их анализ проводили с помощью программы MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США), Statistica for Windows (версия 10) и программы GraphPad Prism 6.0 (Калифорния). В качестве меры центральной

тенденции для изучаемых признаков использовали медиану (Me), в качестве мер рассеяния – нижний и верхний квартили (25–75% МКИ). Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и критерия Фишера. Сравнение количественных признаков в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна – Уитни, Вальда, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Для оценки риска рецидива и шансов на достижение стойкой ремиссии выполняли расчет относительного риска (ОР, 95% ДИ) и отношения шансов (ОР, 95% ДИ). Различия показателей между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Для проверки гипотез о связях между переменными использовали коэффициент корреляции Спирмена (r-Spearman's), для которого необходимый объем выборки составляет $n_1 \geq 5$ и $n_2 \geq 5$ и соответствие распределения нормальному виду необязательны. Интерпретацию коэффициента корреляции производили исходя из уровня силы связи:

$r > 0,01 \leq 0,29$ – слабая положительная связь,

$r > 0,30 \leq 0,69$ – умеренная положительная связь,

$r > 0,70 \leq 1,00$ – сильная положительная связь,

$r > -0,01 \leq -0,29$ – слабая отрицательная связь,

$r > -0,30 \leq -0,69$ – умеренная отрицательная связь,

$r > -0,70 \leq -1,00$ – сильная отрицательная связь.

Различия показателей между группами принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Для определения значимости факторов и пороговых значений в предложенной шкале рисков рецидивов инфекции и комплексной прогностической шкалы был использован метод классификационных деревьев.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ РЕТРОСПЕКТИВНОЙ ЧАСТИ

Изучены истории болезни и проведен анализ отдаленных результатов лечения 80 больных, которым в период с 2009 по 2015 год были выполнены хирургические вмешательства по поводу хронического остеомиелита длинных трубчатых костей с наличием полостного костного дефекта. Отдаленные результаты (наличие стойкой ремиссии или развитие рецидива остеомиелита, а также оценка качества жизни в срок не менее чем через год после операции) лечения пациентов ретроспективной части исследования были получены при личном осмотре больных в клинике ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р.Вредена» Минздрава России, или путем опроса по телефону, или электронной почте. В зависимости от проведенного метода лечения (одно-, двухэтапный) пациенты были разделены на две группы.

Группу Ip составили 35 пациентов, которым проведено одноэтапное лечение с применением кальций сульфата с тобрамицином (Osteoset T) (рис. 2.2). Пациенты с двухэтапным лечением (n=45) были включены в группу Pr. Санирующий этап с установкой спейсера из костного цемента на основе ПММА был выполнен 45 пациентам, которые составили группу Pr-1 (санирующий этап).

Группу Pr-2 составили 30 человек из группы Pr-1, которым после купирования инфекционного процесса был проведен второй этап хирургического лечения остеомиелита: удаление спейсера и замещение костного дефекта биокомпозитным материалом на основе кальций сульфата с тобрамицином (Osteoset T).

Из включенных в исследование пациентов в отдаленном периоде не были доступны для контакта 7 пациентов (20%) в группе Ip, 6 пациентов (20%) в группе Pr-2. В ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России за весь период исследования данные пациенты за повторной помощью не обращались.

3.1. Санирующий этап лечения

3.1.1. Характеристика ретроспективных групп

Ретроспективные группы сравнения были сопоставимы по возрасту. В группе Ip отмечено незначительное преобладание женщин (51,4%, n=18), в группе Пр-1 – мужчин (64,4%, n=29), однако статистически значимых различий между группами также не было. Исследуемые группы различались по структуре локализации очагов остеомиелита. В группе Ip преобладали пациенты с поражением голени, а в группе Пр-1 данная локализация встречалась значимо реже ($p=0,003$), а чаще встречалось поражение бедренной кости ($p=0,004$) (табл. 3.1).

В обеих группах более чем у половины пациентов остеомиелит был послеоперационным, при этом посттравматический остеомиелит значимо чаще встречался в группе Ip ($p=0,011$), а гематогенный – в группе Пр ($p=0,018$).

У подавляющего большинства пациентов обеих групп преобладал остеомиелит анатомического типа 3 и физиологического класса В (I) по классификации Cierni – Mader: 83% и 63% в группе Ip и 91% и 78% – в группе Пр-1 соответственно.

Несмотря на то что доля пациентов, имеющих более 2 безуспешных санирующих операций в анамнезе, в группе с установкой спейсера была в 1,4 раза больше, чем в группе сравнения, эти различия были статистически не значимыми ($p=0,260$). Аналогичным образом длительность течения остеомиелита в группе Пр-1 также была в 2 раза больше, чем в группе Ip: 2 (1-5) и 4 (1-10) года, что не было статистически значимым ($p=0,084$).

Таким образом, исследуемые ретроспективные группы были сопоставимы по поло-возрастной структуре, и различались по структуре локализации очагов инфекции и патогенезу, что свидетельствует о преимущественном выборе хирургами двухэтапного метода лечения для пациентов с гематогенным остеомиелитом, поражением бедренной кости и более длительным течением патологического процесса.

Характер течения остеомиелита у пациентов ретроспективных групп

Показатели	Группа Ip n=35	Группа Ip-1 n=45	<i>p</i> value
Возраст, лет Me (МКИ 25-75%)	49 (43–53)	43 (32–53)	0,208
Локализация, n (%):			
голень	26 (74,3%)	18 (40%)	0,003
бедро	5 (14,3%)	21 (46,7%)	0,004
плечо	4 (11,4%)	6 (13,3%)	1
Патогенез остеомиелита, n (%):			
послеоперационный	18 (51,4%)	26 (57,8%)	0,653
посттравматический	15 (42,9%)	7 (15,5%)	0,011
гематогенный	2 (5,7%)	12 (26,7%)	0,018
Количество saniрующих операций в анамнезе, n (%):			
0	6 (17%)	7 (16%)	1
1	16 (46%)	15 (33%)	0,356
≥2	13 (37%)	23 (51%)	0,260
Анатомический тип, n (%):			
3	29 (83%)	41(91%)	0,320
4	6 (17%)	4 (9%)	0,320
Физиологический класс, n (%):			
А	–	2 (4%)	
B(s)	1 (3%)	–	
B(l)	22 (63%)	35 (78%)	0,213
B(s,l)	12 (34%)	8 (18%)	0,120
Длительность остеомиелита, лет Me (МКИ 25–75%)	2 (1–5)	4 (1–10)	0,084

3.1.2. Динамика лабораторных показателей

Существенных различий в количестве лейкоцитов и уровне СРБ как между группами, так и в динамике (до операции и перед выпиской) у изученных пациентов не было выявлено. Медиана количества лейкоцитов и уровня СРБ при

поступлении у пациентов обеих групп не превышала норму, что свидетельствует об отсутствии у данных пациентов системных проявлений хронического инфекционного воспалительного процесса. Уровень СРБ, превышающий верхнюю границу нормы (более 5 мг/мл) перед операцией, был у 45,7% (n=16) пациентов группы Ip и у 40,0% (n=18) – в группе Pr ($p=0,65$) (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Лабораторные показатели в группах сравнения

Показатели крови	Группа Ip n=35	Группа Pr-1 n=45	<i>p</i> value
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (МКИ):			
до операции	6,8 (5,6–8,4)	7,1 (6–7,8)	0,82
перед выпиской	6,8 (5,1–8,3)	7,1 (5,9–8,1)	0,57
СРБ, мг/мл, Ме (МКИ):			
до операции	4,8 (2,2–9,4)	5,1 (1,7–19)	0,47
перед выпиской	7,3 (3,2–19)	7,3 (3,5–19)	0,99
Доля пациентов с СРБ>5 мг/мл при поступлении, % (n)	45,7% (16)	40% (18)	0,65

3.1.3. Интраоперационные показатели пациентов

Анализ интраоперационных показателей продемонстрировал, что выполнение санирующей операции с установкой цементного спейсера сопровождалось большей кровопотерей ($p=0,003$) и продолжительностью операции ($p=0,04$). Необходимо отметить, что изготовление антибактериального «hand made» спейсера ПММА в виде бус в условиях операционной требует от 10 до 25 минут, что приводит к увеличению общего времени операции (табл. 3.3). При этом в группе, где замещение дефекта выполняли одноэтапно с применением биокомпозитного материала, объем кровопотери значимо зависел от времени операции ($r=0,69$ и $p<0,05$) и от объема костного дефекта ($r=0,48$ и $p<0,05$). В то же время в группе Pr-1 на объем кровопотери в большей степени влияла продолжительность операции ($r=0,62$ и $p<0,05$), чем величина костного дефекта ($r=0,23$ и $p>0,05$).

Характеристика интраоперационных показателей пациентов ретроспективных групп сравнения

Изученные характеристики	Группа Ip n=35	Группа Pr-1 n=45	<i>p</i> value
Кровопотеря, мл, Me (МКИ)	100 (100–250)	200 (150–375)	0,003
Время операции, мин, Me (МКИ)	90 (65–135)	118 (95–146)	0,04
Объем костного дефекта			
Бедренная кость, мл, Me (МКИ)	16 (11–25)	25 (20–33)	0,04
Большеберцовая кость, мл, Me (МКИ)	6 (3,8–12)	14 (8,5–15)	0,006
Плечевая кость, мл, Me (МКИ)	5,5 (4,3–9)	7,5 (5–15)	0,5

Межгрупповой анализ показал, что в группе Pr-1 объем дефектов бедренной ($p=0,04$) и большеберцовой ($p=0,006$) костей был значимо больше в сравнении с группой Ip, что, по-видимому, свидетельствует о предпочтении хирурга использовать двухэтапную методику при больших костных дефектах. В ходе проводимого исследования установлено значимое влияние длительности остеомиелита на количество saniрующих операций ($r=0,56$ и $p<0,05$).

3.1.4. Этиология остеомиелита у пациентов ретроспективных групп сравнения

Статистически значимых различий в структуре возбудителей остеомиелита при выполнении saniрующих операций у пациентов ретроспективных групп не выявлено. Доля пациентов, у которых не были выполнены бактериологические исследования тканевых биоптатов, составила 17,1% ($n=6$) и 17,8% ($n=8$) в группах Ip и Pr соответственно (табл. 3.4). У пациентов с одноэтапным лечением остеомиелита в 2,6 раза чаще отсутствовал рост возбудителей в тканевых биоптатах в сравнении с saniрующим этапом двухэтапного лечения ($p=0,11$).

Проведение бактериологического исследования интраоперационных тканевых биоптатов в группах сравнения

Бактериологическое исследование	Группа Ip, n (%)	Группа Ip-1, n (%)	p value
Не брали материал	6 (17,1%)	8 (17,8%)	1
Выполнен забор материал	29 (82,9%)	37 (82,2%)	1
Нет роста в забранном материале	8 (27,6%)	4 (10,8%)	0,11

Частота выделения микробной ассоциаций составила 23,8% и 27,3% соответственно в группах Ip и Ip-1, при этом Грам(–) бактерии в их составе встречались в 3,8 раз чаще среди пациентов, которым устанавливали спейсер (табл. 3.5).

Особенности этиологии инфекции в ретроспективных группах сравнения

Этиология инфекции	Группа Ip n (%)	Группа Ip-1 n (%)	p value
Монобактериальная инфекция			
Всего	16 (76,2%)	24 (72,7%)	1,0
Обусловленная MRS*	3 (14,3%)	5 (15,2%)	1,0
Обусловленная Грам(–)	1 (4,8%)	2 (6,1%)	1,0
Микробные ассоциации			
Всего	5 (23,8%)	9 (27,3%)	1,0
С участием MRS*	4 (19%)	5 (15,2%)	0,72
С участием Грам(–)	1 (4,8%)	6 (18,2%)	0,23
Итого	21 (100%)	33 (100%)	

* MRS – метициллинорезистентные штаммы (здесь и далее).

Видовой анализ ведущих возбудителей остеомиелита показал, что в обеих ретроспективных группах лидирующим патогеном был *S. aureus*, доля которого составила 53,6% и 54,2% соответственно в группе Ip и группе Ip-1 (табл. 3.6). Статистически значимых различий в видовом спектре возбудителей также установлено не было, однако коагулазонегативные стафилококки (КНС) в 2,2 раза чаще выделялись от пациентов группы Ip, а Грам(–) бактерии – в 3,3 раза чаще от пациентов группы Ip-1.

Таблица 3.6

Спектр возбудителей в группах сравнения

Возбудители	Группа Ip n (%)	Группа Ip-1 n (%)	p value
<i>S. aureus</i>	15 (53,6)	26 (54,2)	1,0
<i>S. epidermidis</i> и другие КНС	5 (17,9)	4 (8,3)	0,28
Грам(–) бактерии*	2 (7,1)	11 (22,9)	0,12
Другие	6 (21,4)	7 (14,6)	0,53
Всего	28 (100)	48 (100)	

* - включая представителей *fam. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa*.

Локальная антибактериальная терапия у всех пациентов группы Ip включала только тобрамицин в составе гранул Osteoset T.

У пациентов ретроспективной группы Ip-1 в 66% (31 из 45) случаев спейсер не содержал дополнительного антибиотика кроме гентамицина или клиндамицина, входящих в состав костного цемента, а в 34% (16 из 45) случаев хирург во время операции добавлял в цемент второй антибиотик, в подавляющем большинстве случаев ванкомицин.

Дальнейший анализ результатов лечения выявил, что частота рецидивов остеомиелита после установки антимикробного спейсера составила 28,9% (13 из 45). При этом рецидив после имплантации спейсера в виде «бус» без импрегнации

дополнительным антибиотиком был выявлен в 35,5% (11 из 31) случаев, а при добавлении второго антибиотика – только в 12,5% (2 из 16).

Таким образом, риск рецидива инфекции при отсутствии дополнительной импрегнации костного цемента антибиотиком повышался более чем в 2,8 раза (OR 2,839, ДИ 0,714-11,290).

3.1.5. Характеристика течения послеоперационного периода

Активное дренирование послеоперационной раны в группе Ir было проведено у 29 (82,9%) пациентов, у 6 (17,1%) больных дренаж не ставили. При установке спейсера активное дренирование проводили у 43 (95,6%) пациентов, в двух случаях (4,4%) дренирование не выполняли. Продолжительность дренирования послеоперационной раны составила от 1 до 8 суток, медиана между группами сравнения была сопоставимой и составила 3 (1–5) суток в группе Ir и 4 (3–5) суток в группе Pr-1 ($p=0,28$).

После удаления дренажей в ряде случаев сохранялось отделяемое из послеоперационной раны, что проявлялось пропитыванием повязки серозным или серозно-геморрагическим отделяемым. После установки спейсера у 41 (91,1%) пациента длительность раневого отделяемого не превышала 7 суток после операции, а у остальных 4 (8,9%) пациентов длительная (более 7 суток) экссудация предшествовала рецидиву инфекции в срок до 1 месяца.

В то же время в группе Ir значительно чаще наблюдалось длительное (более 7 суток) отделяемое из послеоперационной раны ($p=0,02$). У 11 (31,4%) пациентов после замещения костного дефекта материалом Osteoset T экссудация раны наблюдалась в течение 7–21 суток, но только в двух случаях был диагностирован рецидив инфекционного процесса в срок до 1 месяца.

Необходимо отметить, что у подавляющего числа пациентов группы Ir с длительным раневым отделяемым (10 из 11) проводили активное дренирование, медиана продолжительности которого составила 7 (МКИ 4–7) суток (табл. 3.7).

Характеристика послеоперационных показателей пациентов групп сравнения

Изученные характеристики	Группа Ip n=35	Группа Ip-1 n=45	<i>p</i> value
Пациенты с активным дренированием, n (%)	29 (82,9%)	43 (95,6%)	
Длительность дренирования, сут., Me (МКИ)	3 (1–5)	4 (3–5)	0,28
Пациенты с экссудацией послеоперационной раны более 7 сут., n (%)	11 (31,4%)	4 (8,9%)	0,02
Развитие рецидива в срок до 1 месяца, n (%)	2 (5,7%)	4 (8,9%)	0,69

Таким образом, при сопоставимых показателях частоты и длительности дренирования у пациентов исследуемых групп риск сохранения длительной экссудации послеоперационной раны при применении Osteoset-T был в 4 раза выше (ОР 4,078, ДИ 1,437-11,571), чем при установке антимикробного спейсера на основе ПММА.

При этом данное осложнение на фоне применения сульфата кальция с тобрамицином, по-видимому, было обусловлено реакцией окружающих тканей на установленный материал, так как не являлось однозначным симптомом раннего рецидива инфекционного процесса, который развился только в 18,2% (2 из 11) случаев длительного раневого отделяемого в группе Ip и во всех 4 случаях в группе Ip-1.

3.2. Сравнительный анализ результатов 1-го и 2-го этапов у пациентов группы двухэтапного хирургического лечения

Из 45 пациентов, которым установили спейсер, второй этап хирургического лечения был выполнен 30 пациентам, которые составили группу Пр-2. В данной группе мужчины составили 60% (n=18), женщины – 40% (n=12). Медиана возраста больных составила 43 года (МКИ 37-48). Очаг остеомиелита располагался у 36,7% пациентов (n=11) в большеберцовой кости, у 53,3% (n=16) — в бедренной кости, у 10% (n=3) — в плечевой кости. Послеоперационный остеомиелит был диагностирован в 56,7% случаев (n=17), посттравматический — в 13,3% (n=4), гематогенный — в 30% (n=9) случаев. Медиана длительности остеомиелита до операции у пациентов составила 5 лет (МКИ 1–15), медиана интервала между этапами лечения – 139 суток (МКИ 96-278). После первого этапа у 7 из 30 пациентов группы Пр-2 (23,3%) развился рецидив инфекции при наличии спейсера, из них только в 3 случаях была проведена переустановка спейсера перед вторым этапом.

3.2.1. Динамика клинико-лабораторных показателей при двухэтапном лечении пациентов ретроспективной группы

Не установлено статистически значимых различий в уровне дооперационных лабораторных показателей между этапами лечения (табл. 3.8), но медиана уровня СРБ при поступлении на второй этап была в 2,5 раза меньше, чем перед выполнением санирующей операции ($p=0,11$). Доля пациентов с дооперационным уровнем СРБ > 5 мг/мл была незначительно выше ($p=0,580$) при госпитализации на первый этап лечения (36,7% против 26,7%). Выраженная динамика изученных лабораторных показателей от момента поступления до выписки из стационара также не выявлена.

Продолжительность операции ($p=0,008$) и объем интраоперационной кровопотери ($p=0,002$) при установке спейсера на первом этапе были значимо больше аналогичных показателей второго этапа, когда проводили замену спейсера на биокомпозитный остеозамещающий материал (табл. 3.9).

Динамика клинико-лабораторных показателей при двухэтапном лечении пациентов ретроспективной группы Пр-2

Изученные характеристики	Двухэтапное лечение (группа Пр-2) n=30		p value
	1-й этап (спейсер)	2-й этап (Osteoset-T)	
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме, (МКИ)			
до операции	6,9 (6,1–7,5)	6,9 (6,1–7,6)	0,99
перед выпиской	6,9 (5,9–8)	6,8 (5,7–7,9)	0,69
СРБ, мг/мл, Ме (МКИ)			
до операции	5,6 (1,4–18)	2,2 (0,8–7,7)	0,11
перед выпиской	6,7 (2,4–15)	7,6 (2,7–20)	0,55
Доля пациентов при поступлении с СРБ>5, мг/мл	36,7% (11)	26,7% (8)	0,58

Частота и длительность дренирования послеоперационной раны были сопоставимы на первом и втором этапах у пациентов группы Пр-2. Однако проблемы с заживлением послеоперационной раны в виде длительного (более 7 суток) отделяемого после установки Osteoset-T встречались в 3 раза чаще ($p=0,25$), чем после первого санирующего этапа с установкой спейсера ПММА (табл. 3.9).

При этом длительное раневое отделяемое в обоих случаях после первого этапа и в 2 из 6 случаев после второго сопутствовало раннему рецидиву остеомиелита в срок до 1 месяца.

Интра- и послеоперационные показатели на первом и втором этапах лечения пациентов группы Пр-2

Изученные характеристики	Двухэтапное лечение (группа Пр-2) n=30		p value
	1-й этап (спейсер)	2-й этап (Osteoset-T)	
Интраоперационные показатели			
Кровопотеря, мл, Me (МКИ)	250 (150–325)	125 (88–200)	0,002
Время операции, мин, Me (МКИ)	110 (89–139)	80 (59–110)	0,008
Послеоперационные показатели			
Активное дренирование у пациентов, n (%)	28 (93,3%)	27 (90%)	1
Длительность дренирования, сут, Me (МКИ)	4 (3-5)	4 (2,8-5)	0,76
Отделяемое послеоперационной раны более 7 суток, n (%)	2 (6,6%)	6 (20%)	0,25
Развитие рецидива в срок до 1 месяца, n (%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	0,57

3.2.2. Результаты микробиологических исследований на первом и втором этапах хирургического лечения пациентов ретроспективной группы

Микробиологические исследования не были проведены на первом этапе у 8 (26,6%), а на втором этапе – у 3 (10%) пациентов группы Пр-2 (табл. 3.10).

Проведение бактериологического исследования интраоперационных тканевых биоптатов на первом и втором этапах в группе Пр-2

Бактериологическое исследование	Этап		<i>p</i> value
	1-й	2-й	
Не брали материал	8 (26,6%)	3 (10,0%)	0,18
Забран материал	22 (73,4%)	27 (90,0%)	0,18
Нет роста в забранном материале	3 (13,6%)	20 (74,1%)	0,0001

Положительный рост возбудителей при бактериологическом исследовании тканевых биоптатов на втором этапе был получен в 25,9% (7 из 27) случаев, в сравнении с 86,4% (19 из 22) на первом этапе ($p=0,0001$). Кроме того, на втором этапе не были выделены микробные ассоциации (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Особенности этиологии инфекции у пациентов на первом и втором этапах в группе Пр-2

Этиология инфекции	Этап		<i>p</i> value
	1-й	2-й	
Монобактериальная инфекция			
Всего	14 (73,7%)	7 (100%)	0,28
Обусловленная MRS	2 (10,5%)	2 (28,6%)	0,29
Обусловленная Грам (-)	1 (5,3%)	3 (42,9%)	0,05
Микробные ассоциации			
Всего	5 (26,3%)	—	
С участием MRS	2 (10,5%)	—	
С участием Грам(-)	3 (15,8%)	—	
Итого	19 (100%)	7 (100%)	

Лидирующим возбудителем остеомиелита на первом этапе лечения был *S. aureus* (51,9%), на втором этапе 3 из 7-и (42,9%) выделенных штаммов бактерий относились к Грам(-) возбудителям, доля которых в структуре патогенов 1-го этапа составляла 18,5% (табл. 3.12). По-видимому, это свидетельствует о недостаточной эффективности локальной антибактериальной терапии в отношении Грам(-) бактерий.

Таблица 3.12

Спектр возбудителей в группе Пр-2

Возбудители	1 этап	2 этап	p value
<i>S. aureus</i>	14 (51,9%)	1 (14,3%)	0,10
<i>S. epidermidis</i> и другие КНС	4 (14,8%)	2 (28,6%)	0,58
Грам(-) бактерии*	5 (18,5%)	3 (42,8%)	0,32
Другие	4 (14,8%)	1 (14,3%)	1,0
Всего	27 (100%)	7 (100%)	

* - включая представителей *fam. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa*

Рецидивы инфекции у пациентов в группе Пр-2 после первого этапа были выявлены в 7 из 30 (23,3%) случаев, в том числе у одного из 11 (9,1%) пациентов с остеомиелитом большеберцовой кости и 6 из 16 (37,5%) – бедренной кости. Переустановка спейсера была проведена только у 3 больных. Несмотря на проведение санлирующей операции с использованием локальной и системной антибактериальной терапии, у 7 пациентов (23,3%) группы Пр-2 был выявлен рост микроорганизмов на втором этапе хирургического лечения, из них после замены цементного спейсера на Osteoset-T только у троих развился рецидив остеомиелита, возбудителем которых были *K. pneumonia* в двух случаях и MRSE – в одном (табл. 3.13), что также свидетельствует о недостаточной эффективности тобрамицина в составе биокompозитного материала.

Возбудители на 1-м и 2-м этапах и локальная терапия у пациентов группы Пр-2

Пац-т №	Микроорганизмы 1-го этапа	Антибиотик спейсера	Микроорганизмы 2-го этапа	Рецидив	
				1-й этап	2-й этап
1	MSSE	гентамицин	<i>Propionibacterium acnes</i>	нет	нет
2	MSSA	гентамицин	MSSA	нет	нет
3	MSSA	гентамицин + аксетин	MRSE	нет	да
4	<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. faecalis</i>	гентамицин + фосфомицин	<i>K. pneumoniae</i>	нет	да
5	MRSA, MSSA, <i>Clostridium spp.</i>	гентамицин	MRSE	да	нет
6	MRSA, <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>	клиндамицин	<i>K. pneumoniae</i>	да	да
7	MSSA, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. agalactiae</i>	гентамицин	<i>P. aeruginosa</i>	нет	нет

У 6 из 10 (60%) пациентов с рецидивами интраоперационные посевы на втором этапе дали отрицательный результат, при этом на первом этапе в трех случаях был выделен MSSA, в одном случае – микробная ассоциация из MSSA и MSSE, еще в двух случаях микробиологическое исследование не проводилось. В двух случаях при отрицательных результатах бактериологического исследования тканевых биоптатов, забранных на втором этапе хирургического лечения, был диагностирован рецидив остеомиелита, обусловленный штаммами MSSA, аналогичными выделенным на первом этапе. В первом случае рецидив развился в срок до 1 месяца, во втором случае - спустя 1 год месяца после операции.

3.3. Результаты лечения пациентов ретроспективных групп

3.3.1. Динамика рентгенологической картины пациентов

После замещения образовавшегося костного дефекта биокомпозитным материалом на основе сульфата кальция с тобрамицином всем пациентам групп Ір и Пр-2 в раннем послеоперационном периоде выполнена рентгенография. Остеозамещающий материал равномерно заполнял пространство костного дефекта на всем протяжении у всех пациентов, «мертвых пространств» не было выявлено. На рентгенограммах, выполненных в отдаленные сроки (более 6 месяцев), определялась полная резорбция гранул костнопластического материала, ассимиляции материала с подлежащей костью. Признаков секвестрации, резорбции костной ткани и формирования соединительнотканной оболочки вокруг материала не выявлено (рис. 3.1).

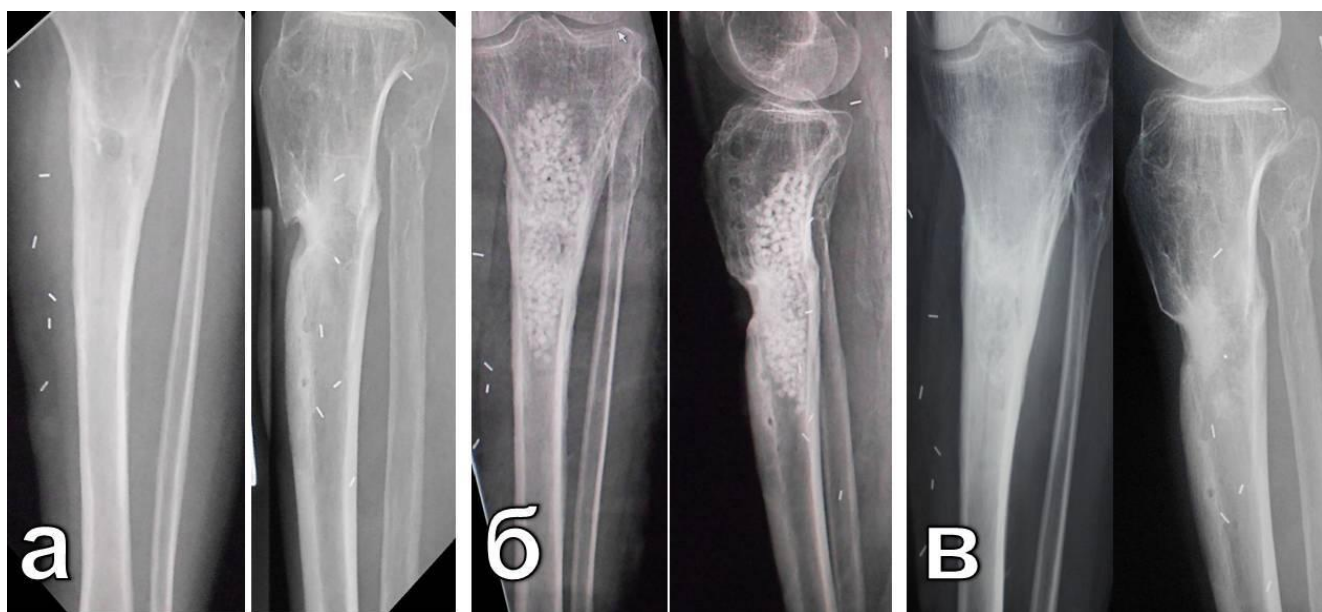


Рисунок 3.1. Фоторентгенограммы пациента П., страдающего хроническим посттравматическим остеомиелитом верхней трети левой большеберцовой кости: а – до операции; б – после одноэтапного лечения с замещением костного дефекта материалом на основе сульфата кальция с тобрамицином; в – через 11 месяцев после операции

Однако у 5 пациентов, которым были выполнены хирургические вмешательства по поводу рецидива инфекции в срок от 2 до 24 месяцев после

проведения одно- (n=2) и двухэтапного (n=3) лечения, интраоперационно был выявлен дефект кортекса «остеотрепанационного окна» и наличие «мертвого пространства» в костной полости, ранее заполненной гранулами Osteoset T. Затем остальным пациентам, которые были госпитализированы с рецидивами остеомиелита для повторного хирургического лечения (n=3), проводилось МСКТ для определения границ костного дефекта.

3.3.2. Эффективность купирования инфекции у пациентов ретроспективных групп при одно- и двухэтапном лечении хронического остеомиелита с использованием остеозамещающего материала Osteoset T и спейсера на основе ПММА с антибиотиком

Проведенный ретроспективный анализ показал, что пациенты, страдающие хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей с полостным костным дефектом, были пролечены тремя методами. Одноэтапное лечение с использованием биокompозитного материала, после которого пациенты были включены в группу Ip (n=35). Пациенты, пролеченные двухэтапной методикой с применением антимикробного спейсера на основе ПММА на первом этапе (группа Ip-1) и его заменой на материал Osteoset T на втором этапе, были включены в группу Ip-2 (n=30). Кроме того, из группы Ip-1 можно выделить подгруппу *Ip-АМС*, включающую 15 пациентов, которым после установки антимикробного спейсера не был проведен второй этап с установкой остеозамещающего материала по ряду причин:

- отказ пациентов в связи со стойкой ремиссией остеомиелита и отсутствием жалоб – 7 случаев,
- развитие рецидива инфекции – 6 случаев,
- удаление спейсера и наложение АВФ – 2 случая: один по поводу периимплантного (спейсер) перелома плечевой кости, другой – по поводу ложного сустава бедренной кости.

Эффективность купирования инфекции при среднем сроке наблюдения 48 месяцев (МКИ 36,5–52,5) была сопоставима и составила у пациентов при

одноэтапном лечении с применением Osteoset-T (группа Ip) 62,9% (22 из 35), при двухэтапном – 66,7% (20 из 30), а при одноэтапном с использованием спейсера ПММА (подгруппа Ip-АМС) – 60% (9 из 15) (рис. 3.2.).

Следует обратить внимание, что в группе Pr-2 купирование инфекции на первом этапе после имплантации спейсера составила 76,7 % (23 из 30). Таким образом, общая эффективность лечения после санации с установкой антимикробного спейсера ПММА составила 71,1% случаев (32 из 45).

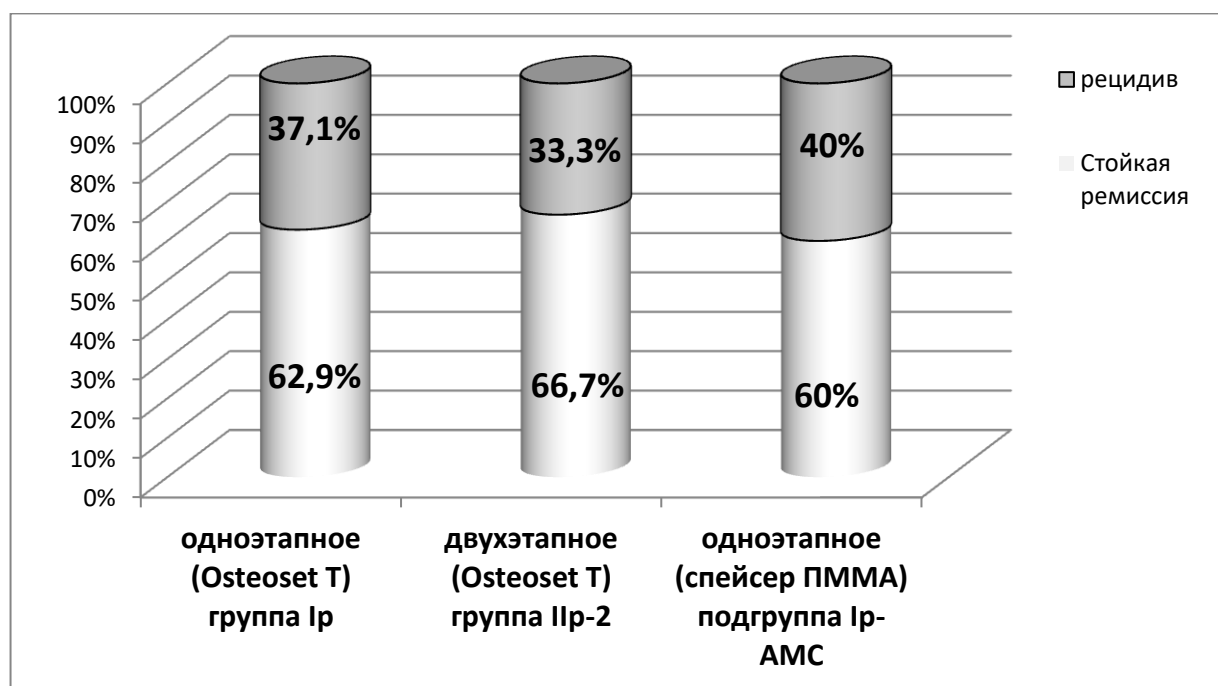


Рисунок 3.2. Исходы лечения у пациентов ретроспективных групп

Рецидивы инфекции в группе Ip развились у 13 пациентов (37,1%), из них у 10 из 26 (38,5%) при остеомиелите большеберцовой кости, у 2 из 5 (40%) – бедренной кости, у 1 из 4 (25%) – плечевой кости (рис. 3.3). В группе Pr-2 после 2-го этапа были выявлены рецидивы инфекции у 10 из 30 (33,3%) пациентов. Из них у 5 больных из 11 (45,5%) с поражением большеберцовой кости; у 5 человек из 16 (31,3%) бедренной кости, а у 3 пациентов с локализацией очага остеомиелита в плечевой кости рецидивов не было выявлено (рис. 3.3).

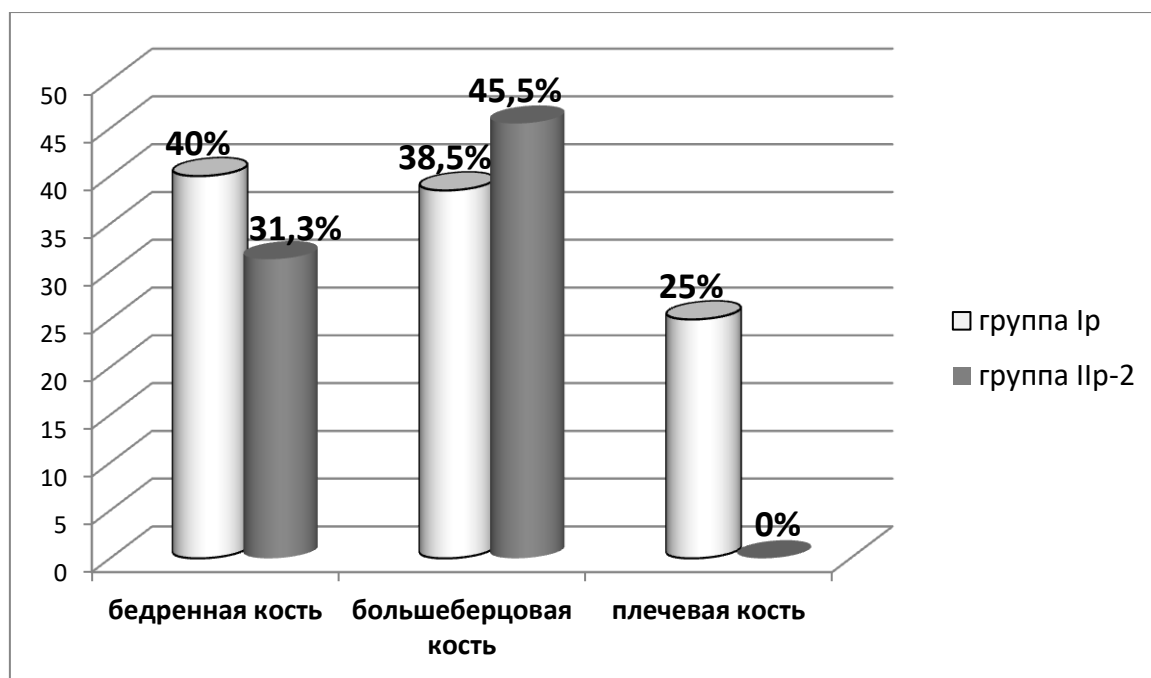


Рисунок 3.3. Частота рецидивов в зависимости от локализации остеомиелита у пациентов групп Ip и Ip-2

Медианы объема костных дефектов одной локализации при различных исходах (рецидив или купирование инфекции) и методах лечения остеомиелита значимо не различались (табл. 3.14).

Проведенный корреляционный анализ также не выявил статистически значимого влияния объема костного дефекта на развитие рецидива остеомиелита у пациентов ретроспективных групп ($r=0,138$ и $p=0,27$).

Установлено, что в группе Ip 11 из 13 случаев с неблагоприятным исходом лечения были у пациентов с остеомиелитом, обусловленным Грам(+) кокками: 8 случаев – *S.aureus*, 1 – *S. capitis*, 1 – *E. faecalis*, 1 – микробная ассоциация с участием MRSE (табл. 3.15). Это может быть связано с невысокой активностью тобрамицина, входящего в состав Osteoset-T, в отношении данных возбудителей.

Еще у 1 пациента (7,7%) патоген был неизвестен (не был выполнен интраоперационный посев), а в 2 случаях (15,4%) роста микроорганизмов получено не было

Величина костных дефектов в зависимости от локализации и наличия/отсутствия рецидива инфекции у пациентов ретроспективных групп

Локализация	Объем костного дефекта			
	Группа Ip		Группа Ip-2	
	При рецидиве, n=13	Без рецидива, n=22	При рецидиве, n=10	Без рецидива, n=20
Бедренная кость, мл, Me (МКИ)	21 (n=2)	16 (13–18) (n=3)	25 (20–30) (n=5)	25 (16–35) (n=11)
<i>p</i> value	–		0,99	
Большеберцовая кость, мл, Me (МКИ)	9 (3–12) (n=10)	5 (4–15) (n=16)	13 (7–20) (n=5)	10 (5–16) (n=6)
<i>p</i> value	0,61		0,76	
Плечевая кость, мл, Me (МКИ)	5 (n=1)	6 (5–8) (n=3)	0	15 (12,5–15) (n=3)
<i>p</i> value	-		-	

В группе Ip-2 в 6 (60%) случаях были диагностированы рецидивы инфекции, несмотря на отрицательные интраоперационные посевы на втором этапе. Еще у трех пациентов (30%) с рецидивами интраоперационные посевы были положительными: в двух случаях выделены полирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae* и в одном случае – MRSE. У одного пациента (10%) с развившимся рецидивом инфекции не было выполнено микробиологическое исследование интраоперационных биоптатов на втором этапе, при этом ранее на первом этапе был выделен MRSA.

Таблица 3.15

Этиология остеомиелита у пациентов с рецидивом инфекции после проведенного лечения

Этиология	Группа Ip, n (%)	Группа Ip-2, n (%)
<i>MSSA</i>	6 (46,1%)	—
<i>MRS</i>	2 (15,4%)	1 (10%)
Грам(–) бактерии (<i>K. pneumonia</i>)	—	2 (20%)
Микробные ассоциации	1 (7,7%)	—
Грам(+) кокки (<i>S. capitis</i> , <i>E. faecalis</i>)	2 (15,4%)	—
Нет роста	2 (15,4%)	6 (60%)
Нет посева	—	1 (10%)
Всего	13 (100%)	10 (100%)

Достоверных различий по срокам развития рецидива у пациентов ретроспективных групп выявлено не было (табл. 3.16).

Таблица 3.16

Срок и частота развития рецидива остеомиелита в исследуемых группах

Срок развития рецидивов	Группа Ip	Группа Ip-2	<i>p</i> value
До 1 месяца	2 (15,4%)	2 (20%)	1,0
1-12 месяцев	6 (46,1%)	2 (20%)	0,38
> 12 месяцев	5 (38,5%)	6 (60%)	0,41
Всего	13 (100%)	10 (100%)	

При одноэтапном лечении чаще всего рецидивы диагностировали в течение первого года после замещения костного дефекта материалом Osteoset T (61,5%), а

в группе Пр-2 в 60% случаях – более чем через год после замены цементного спейсера на Osteoset T. При этом длительность интервала между этапами у пациентов группы Пр-2 с купированным инфекционным процессом или его рецидивом значимо не различалась ($p=0,59$) и составила 139 (94-268) и 182 (103-300) соответственно.

Установлена статистически значимая связь между количеством saniрующих операций в анамнезе и развитием рецидива остеомиелита ($r=0,56$ и $p<0,05$). Кроме того, обращает на себя внимание тенденция к увеличению частоты рецидивов с увеличением количества безуспешных saniрующих операций в анамнезе при одно- и двухэтапном лечении с применением Osteoset T (табл. 3.17).

Таблица 3.17

Частота рецидивирования остеомиелита в зависимости от количества перенесенных saniрующих операций в исследуемых группах

Количество saniрующих операции в анамнезе	Количество пациентов с рецидивом остеомиелита		<i>p</i> value
	группа Ip	группа Пр-2	
0	16,7% (1 из 6)	0% (0 из 5)	1,0
1	37,5% (6 из 16)	37,5% (3 из 8)	1,0
≥ 2	46,2% (6 из 13)	41,2% (7 из 17)	1,0

В двух случаях после установки спейсера в виде «бус» у пациентов произошел патологический перелом. В одном случае был перелом большеберцовой кости, в другом – плечевой кости. Лечение этого осложнения у данных пациентов было консервативным (гипсовой повязкой) и привело к консолидации переломов в период ремиссии.

3.4. Резюме

Таким образом, ретроспективная часть исследования показала, что двухэтапная методика являлась преимущественной тактикой лечения в случаях остеомиелита бедренной кости, а также при больших дефектах костей нижней конечности и при более длительном течении патологического процесса. Применение остеозамещающего материала на основе кальций сульфата с тобрамицином при одноэтапном лечении в 22 случаях из 35 (62,9%), а при двухэтапном лечении в 20 случаях из 30 (66,7%) позволило купировать инфекционный процесс и достичь стойкой ремиссии у пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей. При этом установлено, что санация с установкой антимикробного спейсера была эффективной в 71,1% (32 из 45) случаев, а отсутствие импрегнации костного цемента дополнительным антибиотиком повысило риск развития рецидива инфекции более чем в 2,8 раз (ОР 2,839, ДИ 0,714–11,290). Кроме того, установлена статистически значимая связь между количеством saniрующих операций в анамнезе и развитием рецидива остеомиелита ($r=0,56$ и $p<0,05$) у пациентов обеих ретроспективных групп.

Продолжительность saniрующей операции с заполнением костного дефекта цементным спейсером в виде «бус» была значимо больше, чем при использовании биокompозитного материала Osteoset T, что сопровождалось достоверно большей кровопотерей у пациентов группы Пр. При этом в раннем послеоперационном периоде проблемы с заживлением послеоперационной раны в виде длительной экссудации при применении материала Osteoset T встречались более чем в 3 раза чаще, чем при установке антимикробного спейсера на основе ПММА как при одноэтапном лечении, так и на втором этапе двухэтапного лечения после замены «бус» на биокompозитный остеозамещающий материал. Однако сохранение длительного раневого отделяемого у пациентов после установки спейсера в 100% (2 из 2) случаев являлось манифестирующим симптомом раннего рецидива инфекционного процесса в отличие от группы сравнения, в которой ранние рецидивы были отмечены только у 33,3% (2 из 6) пациентов с данным симптомом.

Ретроспективная часть исследования показала, что у пациентов с исследуемой формой остеомиелита практически отсутствуют системные признаки инфекционно-воспалительного процесса и такие показатели, как уровень СРБ и количество лейкоцитов, у большинства включенных в исследование пациентов при поступлении и перед выпиской находятся в пределах референтных значений. Установлено также, что отсутствие микробного роста из тканевых биоптатов при выполнении второго этапа двухэтапного лечения не является признаком успешного купирования инфекции. У 6 из 10 (60%) пациентов с рецидивами остеомиелита после двухэтапного лечения посевы на втором этапе дали отрицательный результат.

Невысокая эффективность купирования инфекции с отсутствием значимых различий результатов лечения при одно- или двухэтапном методе у пациентов при использовании Osteoset T, а также полная резорбция гранул остеозамещающего материала с формированием костных полостей («мертвых пространств»), выявленных при рецидивах инфекции у пациентов, подняло вопрос о поиске альтернативного материала для лечения остеомиелита.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Оригинальная модель хронического остеомиелита у кролика

Для проведения исследования у экспериментальных животных мы формировали локальный очаг остеомиелита по оригинальному способу, помещая в сформированный костный дефект стерильную гемостатическую губку с 0,5 мл микробной взвеси *S. aureus* 10^6 КОЕ/мл. Мы провели сравнение разработанной нами модели локализованного хронического остеомиелитического дефекта у кролика (основная группа, n=10) и классической модели остеомиелита без использования заселенной патогенной флорой гемостатической губки (группа сравнения, n=10), контрольную группу составили 3 животных с костным дефектом без инфицирования.

В результате микробиологического исследования в основной группе и группе сравнения во всех полученных аспиратах выявлен рост внесенного в созданный костный дефект возбудителя *S. aureus* с аналогичным фенотипическим профилем чувствительности. У животных основной группы область оперативного вмешательства имела отграниченные очаги воспалительного процесса с гнойным отделяемым из свищевых ходов. Инфекционный процесс не распространялся на смежные сегменты конечности (рис. 4.1 а).



Рисунок 4.1. Оригинальная модель хронического остеомиелита проксимального отдела голени кролика: а – общий вид инфекционного процесса; б – рентгенограмма на 21-е сутки после операции, секвестр (обозначен стрелкой)

На рентгенограммах, выполненных на 21-е сутки с момента операции, выявлена секвестрация зоны хирургического вмешательства.

При морфологическом исследовании тканевых блоков из области хирургического вмешательства подтверждено наличие хронического инфекционного процесса в области сформированного 3 недели назад дефекта костной ткани (остеомиелита): определялся дефект костной ткани, заполненный лейкоцитами и костными секвестрами. Надкостница и эндост были инфильтрированы лейкоцитами, между ними и подлежащей костной тканью определялись клеточные элементы формирующейся соединительной ткани (рис. 4.2. а). Таким образом, было подтверждено получение локализованного хронического остеомиелитического дефекта у всех животных (n=10) основной группы, что свидетельствует о воспроизводимости оригинальной модели. При исследовании контрольной группы (неинфицированный костный дефект) на всех сроках наблюдения не отмечено признаков воспаления в области оперативного вмешательства. При морфологическом исследовании визуализировались остаточные полости с тонкими стенками и единичными костными балками без признаков воспалительного процесса на фоне процесса восстановления костного мозга (рис. 4.2 б).

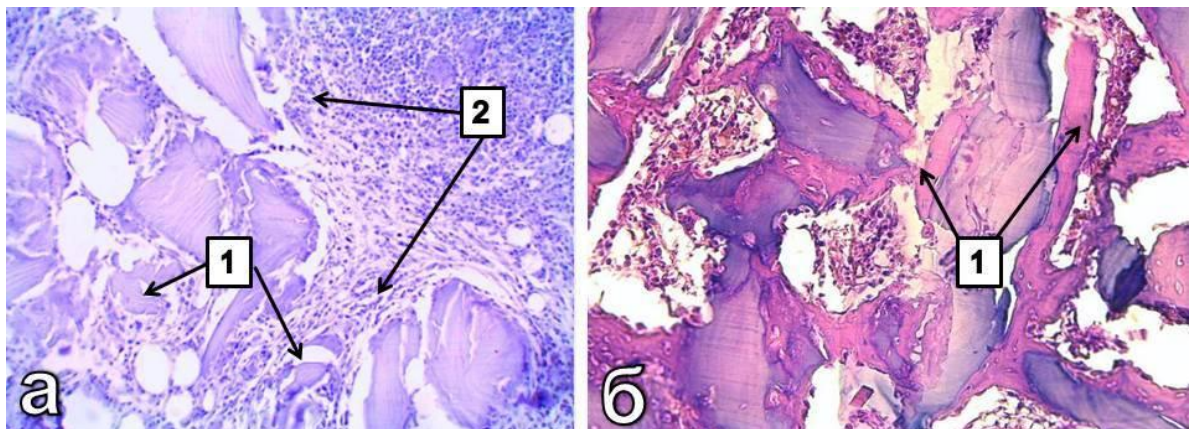


Рисунок 4.2. Микропрепараты на 21-е сутки после операции, окраска гематоксилином и эозином: а – модели хронического локального остеомиелита, 1 – костные секвестры, 2 – лимфоплазмочитарная инфильтрация (ув. $\times 100$); б – неинфицированного костного дефекта проксимального отдела голени кролика контрольной группы, 1 – участки остеогенеза без воспалительной инфильтрации (ув. $\times 200$)

В группе сравнения при воспроизведении классической модели остеомиелита без использования заселенной патогенной флорой гемостатической губки у 8 животных (80%) сформировались разлитые очаги инфекционного процесса с распространением на смежные сегменты конечности (рис. 4.3). В связи с этим у большинства экспериментальных животных группы сравнения развивалась генерализация инфекции, что в 6 случаях из 10 (60%) привело к гибели.



Рисунок 4.3. Общий вид разлитого очага инфекционного процесса области бедра и голени кролика при классической модели

Таким образом, при использовании разработанной нами модели локализованного хронического остеомиелитического дефекта морфологическая картина области остеомиелитического дефекта характеризовалась всеми признаками локального хронического остеомиелита. При этом не происходило генерализации инфекции и, как следствие, не наблюдалось гибели животных и распространения инфекции на смежные сегменты. На разработанную модель был получен патент RU 2622209C1 «Способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика».

4.2. Антимикробная активность образцов костного цемента на основе ПММА в эксперименте *in vitro*

Наименьшая продолжительность антимикробной активности установлена у контрольных образцов гентамицинсодержащего костного цемента (КЦ-гента) без добавления дополнительного антибиотика: двое суток в отношении MSSA и грамотрицательных бактерий (*E. coli* и *K. pneumoniae*), одни сутки в отношении MRSA. Образцы, дополнительно содержащие 5% ванкомицина, проявляли антимикробную активность в отношении штаммов MRSA и *E. coli* в течение двух суток, в отношении штаммов MSSA и *K. pneumoniae* — в течение трех и пяти суток соответственно. Увеличение концентрации ванкомицина в 2 раза (10%) приводило к продлению антимикробной активности тестируемых образцов еще на одни сутки в отношении MRSA, MSSA и *E. coli* и не изменяло продолжительность действия на *K. pneumoniae*. Наибольшая продолжительность антимикробной активности установлена при тестировании образцов, содержащих 10 и 20% фосфомицина — 28 суток в отношении MSSA и *K. pneumoniae* и 17 суток в отношении *E. coli*. В то же время в отношении MRSA данные образцы были активны только в течение 3 (10%) и 5 (20%) суток (рис. 4.4).

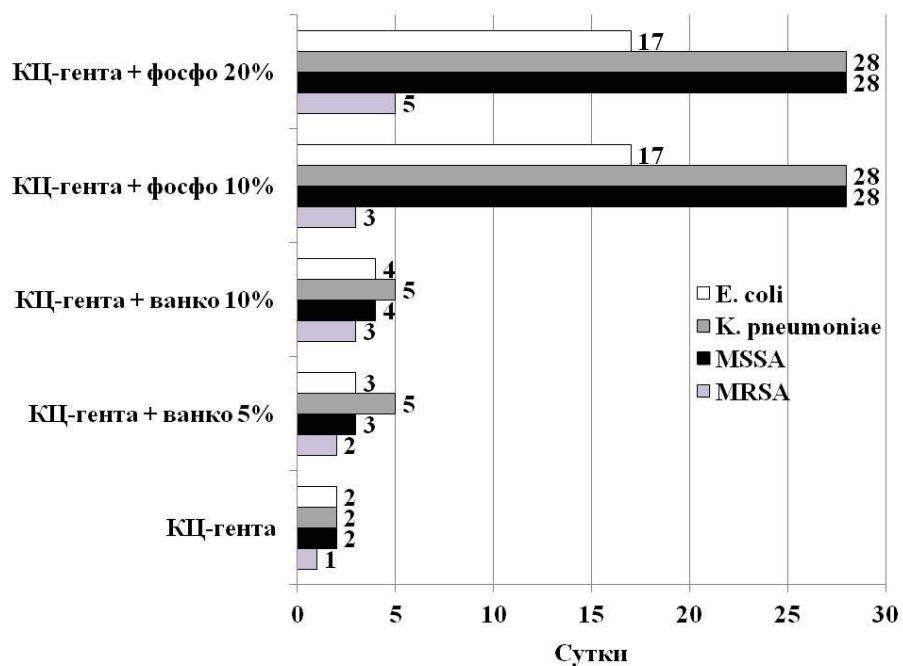


Рисунок 4.4. Продолжительность антимикробного действия образцов КЦ-гента с добавлением ванкомицина (ванко) или фосфомицина (фосфо) в различных концентрациях

Полученные результаты антимикробной активности данных образцов позволили нам оценить их эффективность в эксперименте на животных. На предложенный нами способ был получен патент RU 2641608C2 «Способ комплексной эмпирической антибактериальной терапии имплантат-ассоциированных ортопедических инфекций».

4.3. Лечение экспериментального остеомиелита

Для дальнейшего исследования были сформированы группы сравнения экспериментальных животных, которым выполняли замещение остеомиелитического дефекта разработанным нами способом в один или два этапа с использованием материала на основе ТКФ-ГА (ReproBone), импрегнированного антибиотиками:

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

4.3.1. Результаты одноэтапного лечения экспериментального остеомиелита с локальным применением ванкомицина или фосфомицина

На 1-е сутки после одноэтапного хирургического лечения хронического остеомиелита голени кролика на контрольных рентгенограммах биорезорбируемый материал равномерно заполнял пространство костного дефекта на всем протяжении. Края костного дефекта были уплотнены, склерозированы. В обеих группах сравнения рентгенологическая картина была схожа (рис. 4.5).

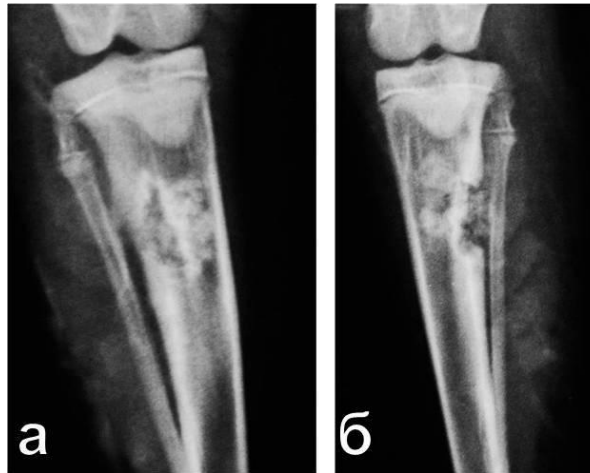


Рисунок 4.5. Контрольные рентгенограммы голени кролика на 1-е сутки после санирующей операции: а – группа 1В; б – группа 1Ф

При микробиологическом исследовании на 7-е, 14-е и 21-е сутки после санирующей операции роста искомого штамма *S. aureus* не выявлено. Только у 1 животного в группе 1В на 7-е сутки из аспирата был получен рост штамма *Enterococcus* sp., который при отсутствии других признаков инфекционного процесса был расценен как контаминация образца. На 14-е и 21-е сутки роста микрофлоры не выявлено.

При морфологическом исследовании обеих групп сравнения на 14-е сутки после санирующей операции с последующим заполнением костного дефекта биорезорбируемым материалом с исследуемыми антибиотиками в центре дефекта визуализировались скопления гранул материала с признаками остеогенеза на их поверхности (рис. 4.6). Гранулы материала определялись на всей площади дефекта, а по периферии дефекта визуализировался красный костный мозг с примесью жирового.

Рентгенографически на 45-е сутки после операции биорезорбируемый материал распределялся равномерно в области дефекта кости, по периферии отмечалась его резорбция. Объем остаточных полостей вокруг материала снизился, он ассимилировался с подлежащей костью. Признаков секвестрации и резорбции костной ткани вокруг материала не было выявлено (рис. 4.7).

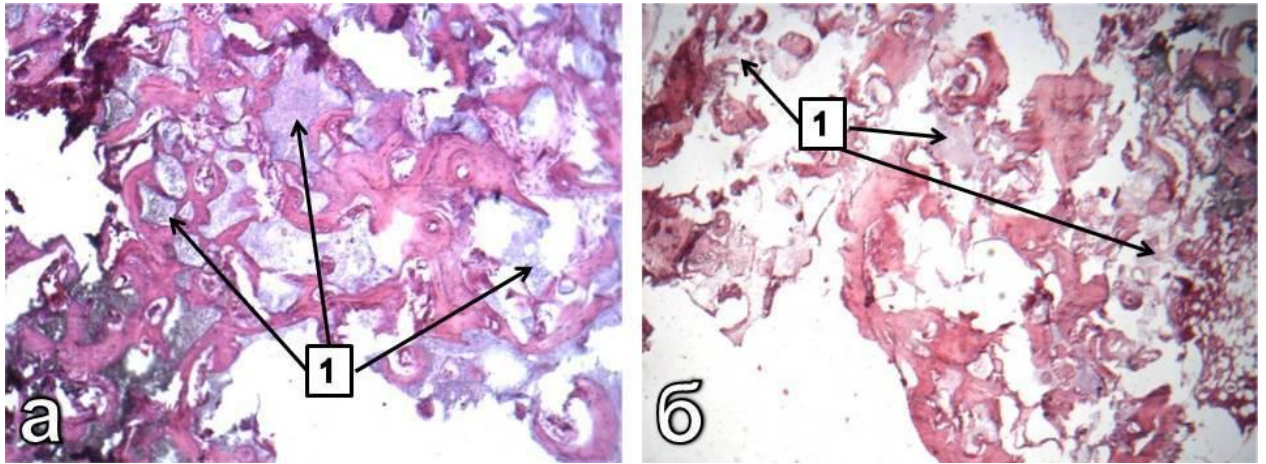


Рисунок 4.6. Микропрепараты групп сравнения на 14-е сутки после операции: а – группа 1В; б – группа 1Ф. Между остеидными балочками видны скопления частиц остеозамещающего материала (обозначено цифрой 1).

Окраска гематоксилином и эозином (ув. x200)

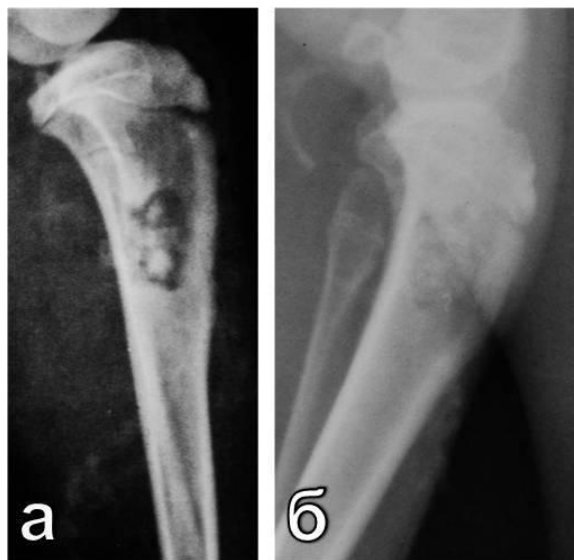


Рисунок 4.7. Контрольные рентгенограммы на 45-е сутки:

а – группа 1В; б – группа 1Ф

Морфологически на сроке 45 суток в обеих группах сравнения признаки инфекционного процесса отсутствовали, реакции тканей были схожими. На поверхности гранул располагались остеобласты, образующие остеид, что свидетельствовало о продолжающемся остеогенезе. Костные балки формировались на поверхности и вокруг гранул материала (рис. 4.8 а, б). В обеих группах было отмечено формирование непрерывной кортикальной пластинки,

место дефекта определялось по небольшому утолщению и наличию нескольких крупных гаверсовых каналов (рис. 4.8 в).

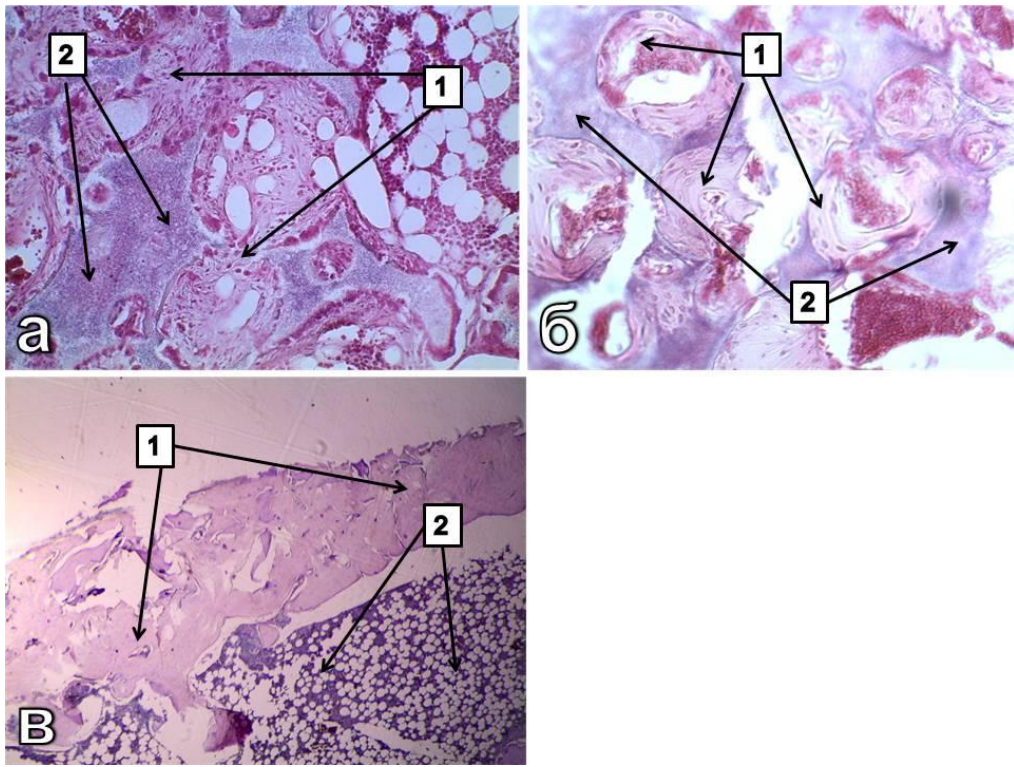


Рисунок 4.8. Микропрепараты групп сравнения на 45-е сутки после операции, окраска гематоксилином и эозином: а – группа 1В, 1– очаги остеогенеза, 2 – частицы остеозамещающего материала (ув. x200); б – группа 1Ф, 1– очаги остеогенеза, 2 – частицы материала ТКФ-ГА (ув. x200); в – группа 1Ф, 1– непрерывная кортикальная пластинка, 2 – костный мозг по границе с дефектом (ув. x100)

На рентгенограммах, выполненных на 90-е сутки с момента замещения костного дефекта ТКФ-ГА, гранулы костнопластического материала у животных обеих групп субтотально подверглись биодеградации. Ранее наблюдаемая резорбция материала по периферии продолжила свое развитие, но оставшиеся частицы ГА оставались рентгеноконтрастными. Ассимиляции материала с подлежащей костью на этом сроке проявлялась в наибольшей степени. Признаков секвестрации и резорбции костной ткани вокруг материала не было выявлено. В обеих группах сравнения рентгенологических различий не выявлено (рис. 4.9).



Рисунок 4.9. Контрольные рентгенограммы на 90-е сутки:
а – группа 1В; б – группа 1Ф

При морфологическом исследовании на 90 сутки после санирующей операции и заполнения дефекта кости биорезорбируемым материалом вне зависимости от использованного в его составе антибиотика признаков инфекции не выявлено. Наблюдалась органотипическая перестройка в зоне дефекта кости. Количество фиброзной ткани в обеих группах уменьшилось в сравнении с предыдущим сроком (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Соотношение новообразованной кости, фиброзной ткани и материала при морфометрическом исследовании очага остеомиелита после одноэтапного лечения

Срок	Признак	Площадь, %		<i>p</i> value
		группа 1В	группа 1Ф	
45 сут.	Новообразованная кость	22,8±9,2	23,4±10,3	0,67
	Фиброзная ткань	20,5±10,9	18,7±7,3	0,81
	Материал	8,8±7,6	17,8±22,0	0,42
	Костномозговое пространство	47,9±5,6	40,1±13,1	0,54
90 сут.	Новообразованная кость	18,4±2,5	17,8±6,3	0,41
	Фиброзная ткань	18,3±7,1	15,9±11,9	0,72
	Материал	5,3±3,6	7,7±2,2	0,35
	Костномозговое пространство	58,1±3,7	58,6±6,3	0,92

Морфологическая картина в обеих опытных группах на данный срок была схожа между собой (рис. 4.10).

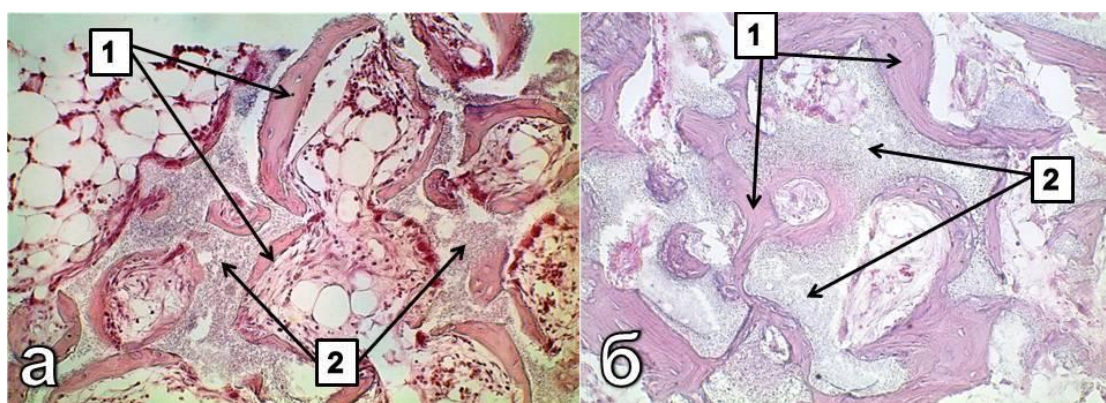


Рисунок 4.10. Микропрепараты групп сравнения на 90-е сутки после операции:
а – группа 1В; б – группа 1Ф. 1– очаги остеогенеза,
2 – частицы материала ТКФ-ГА Окраска гематоксилином и эозином (ув. x200)

4.3.2. Результаты двухэтапного лечения экспериментального остеомиелита с локальным применением ванкомицина или фосфомицина

После выполнения первого этапа хирургического лечения (санация инфицированного костного дефекта и установка спейсера) на контрольных рентгенограммах костный цемент равномерно заполнял пространство костного дефекта на всем протяжении. В обеих группах сравнения рентгенологическая картина была схожа (рис. 4.11).



Рисунок 4.11. Контрольные рентгенограммы на 1-е сутки после установки спейсера: а – прямая проекция; б – боковая проекция

При микробиологическом исследовании аспиратов и тканевых биоптатов со спейсером (на 21-е сутки) группы 2Ф на 7-е, 14-е и 21-е сутки после санирующей операции, роста искомым штаммов *S.aureus* не выявлено, однако в одном случае на 7-е сутки после санирующей операции из аспирата был выявлен рост сопутствующей флоры (*Corynebacterium sp.*). На 14-е сутки роста попутной флоры не выявлено. После выполнения первого этапа лечения у одного кролика группы 2В на 7-е сутки в аспирате был выявлен рост штамма *S.aureus*, и подтвержден на 14-е сутки со спейсера при микробиологическом исследовании.

При морфологическом исследовании на 14-е сутки после санирующей операции и установки спейсера с исследуемыми антибиотиками по периферии дефекта формировалась волокнистая ткань с умеренной мононуклеарной реакцией. При этом в группе 2В клеточная реакция была более выражена в сравнении с группой 2Ф (рис. 4.12). При морфологическом исследовании материала, полученного на 21-е сутки после установки спейсера, признаков острого инфекционного процесса в обеих группах не выявлено. Наблюдалось разрастание фиброзной ткани по периферии дефекта с упорядочиванием волокон относительно стенки. Клеточная инфильтрация на этом сроке была слабо выражена, проявлялась небольшим количеством мононуклеаров и была несколько более заметна в группе 2В. После удаления спейсера доля фиброзной ткани по данным морфометрии в среднем составляла $36,7 \pm 13,3\%$ и $29,0 \pm 5,0\%$, в группе 2В и группе 2Ф соответственно (рис. 4.13).

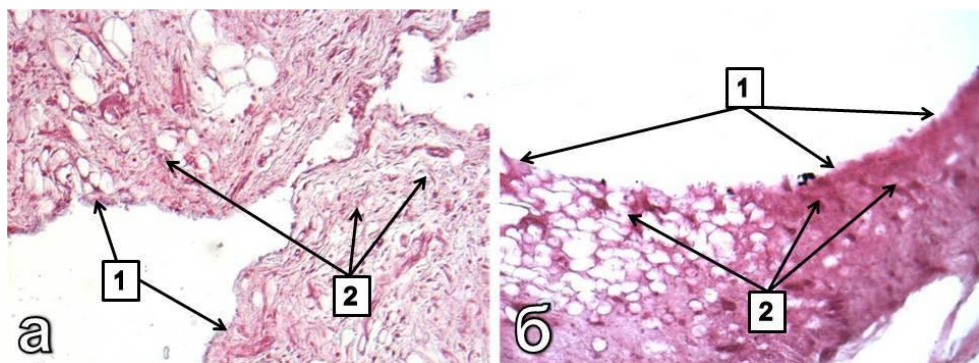


Рисунок 4.12. Микропрепараты групп сравнения на 14-е сутки после установки спейсера ПММА: а – группа 2В; б – группа 2Ф.

1 – граница спейсер-кость, 2 – клеточная инфильтрация
Окраска гематоксилином и эозином (ув. x100)

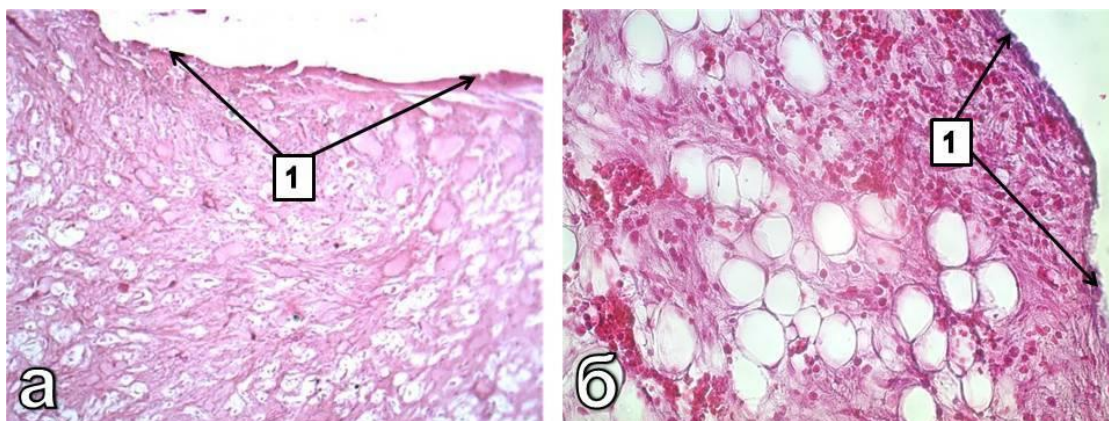


Рисунок 4.13. Микропрепараты животных групп сравнения на 21-е сутки после санирующей операции и установки спейсера: а – группа 2В; б – группа 2Ф. Окраска гематоксилином и эозином (ув. x200). Стрелкой указана граница кости и спейсера

Животным на 21-е сутки после санирующей операции был выполнен второй этап лечения: удаление цементного спейсера и замещение образовавшегося дефекта ТКФ-ГА, импрегнированным антибиотиком.

На рентгенограммах, выполненных после выполнения второго хирургического вмешательства, биорезорбируемый материал у животных обеих групп равномерно заполнял пространство костного дефекта на всем протяжении, определялись остаточные полости вокруг материала (рис. 4.14).

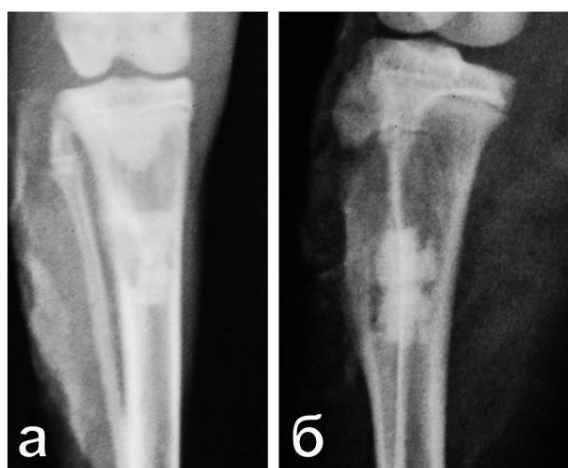


Рисунок 4.14. Контрольные рентгенограммы на 21-е сутки после санирующей операции в группах сравнения (1-е сутки после удаления спейсера, замещение дефекта ТКФ-ГА): а – группа 2В; б – группа 2Ф

На рентгенограммах, выполненных на 45-е сутки после второго этапа лечения, видно, что вне зависимости от используемого антибиотика биорезорбируемый материал равномерно заполнял пространство костного дефекта на всем протяжении, остаточные полости вокруг материала уменьшились в объеме. Отмечена резорбция материала по периферии. Выявлены признаки ассимиляции материала с подлежащей костью, признаков секвестрации и резорбции костной ткани вокруг материала не выявлено, дефект кортекса восстановился с формированием непрерывной костной пластинки (рис. 4.15).

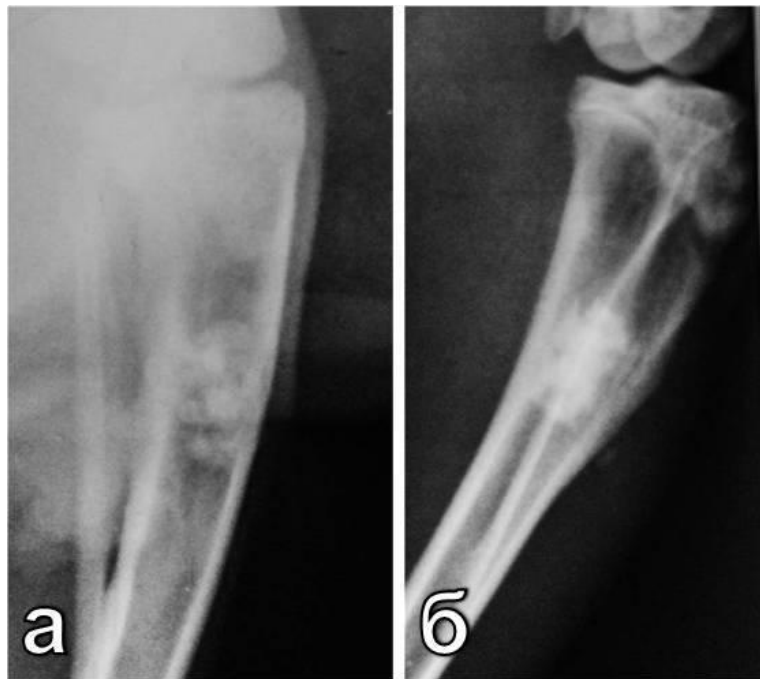


Рисунок 4.15. Контрольные рентгенограммы на 45-е сутки после замещение дефекта ТКФ-ГА: а – группа 2В; б – группа 2Ф

При морфологическом исследовании на 45-е сутки после 2-го этапа хирургического лечения признаков воспаления в обеих группах не было выявлено (рис. 4.16). В целом морфологическая картина обеих групп сравнения была схожа между собой и подтверждала данные лучевых исследований на данном сроке. Были отмечены признаки резорбции материала с образованием молодых костных балок с формированием губчатой кости на месте резорбции материала. В межбалочных пространствах располагались фрагменты резорбируемого материала, рыхлой фиброзной и клеточно-волокнуистой тканей. Воспалительная

инфильтрация не наблюдалась. Сформированная непрерывная кортикальная пластинка характеризовала успешно завершающийся процесс остеогенеза.

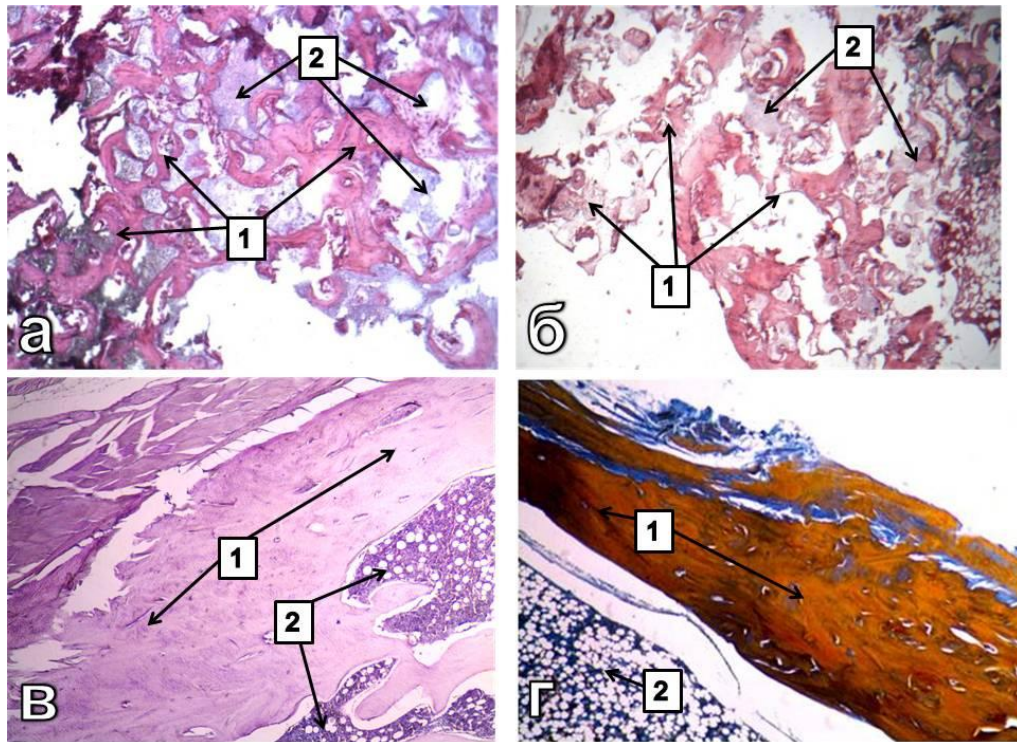


Рисунок 4.16. Микропрепараты групп сравнения на 45-е сутки после удаления спейсера и заполнения полости ТКФ-ГА: а – группа 2В; б – группа 2Ф:

1– очаги остеогенеза; 2 – частицы остеозамещающего материала. Окраска гематоксилином и эозином (ув. x200); в – группа 2В, окраска гематоксилином и эозином (ув. x100): 1– непрерывная кортикальная пластинка; 2 – кроветворный костный мозг в костномозговом канале; г – группа 2Ф, окраска по Маллори (ув. x100): 1– непрерывная кортикальная пластинка; 2 – кроветворный костный мозг в костномозговом канале

На рентгенограммах, выполненных на 90-е сутки после 2-го этапа хирургического лечения, в обеих группах сравнения биорезорбируемый рентгеноконтрастный материал равномерно заполнял пространство костного дефекта на всем протяжении. Ранее наблюдаемая резорбция материала по периферии продолжила свое развитие. Выявленные признаки ассимиляции материала с подлежащей костью на этом сроке были более выражены, признаков секвестрации и резорбции костной ткани вокруг материала не выявлено (рис. 4.17).



Рисунок 4.17. Контрольные рентгенограммы на 90-е сутки после замещения дефекта ТКФ-ГА: а – группа 2В; б – группа 2Ф

При морфологическом исследовании на 90-е сутки после удаления спейсера с последующим заполнением дефекта кости биорезорбируемыми материалами, как и в ранние сроки, признаков инфекции в области оперативного вмешательства не выявлено в обеих группах (рис. 4.18).

На поверхности частиц резорбируемого материала продолжался процесс остеогенеза, поскольку этот материал обладает остеокондуктивными свойствами. Резорбционные очаги на месте реструктурированных гранул имплантированного материала замещались липоцитами костного мозга. Периферия дефекта была представлена костным мозгом, что указывало на восстановление нормальной структуры костномозгового канала. Молодые костные балки проявляли признаки созревания с формированием зрелой пластинчатой кости. Количество фиброзной ткани и остеозамещающего материала в обеих группах уменьшалось в сравнении с предыдущим сроком (таб. 4.2).

Морфологическая картина в обеих группах сравнения на данный срок была схожа между собой (рис. 4.18).

Соотношение новообразованной кости, фиброзной ткани и материала при морфометрическом исследовании очага остеомиелита после двухэтапного лечения

Срок	Признак	Площадь, %		p value
		группа 2В	группа 2Ф	
45 сут.	Новообразованная кость	35,9±10,4	41,1±4,3	0,75
	Фиброзная ткань	16,2±5,3	27,6±1,5	0,93
	Материал	10,3±8,5	15,2±2,1	0,69
	Костномозговое пространство	37,6±6,1	16,1±2,2	0,64
90 сут.	Новообразованная кость	30,7±14,8	18,2±14,2	0,83
	Фиброзная ткань	10,7±1,6	11,5±3,0	0,79
	Материал	5,9±2,4	6,1±2,0	0,76
	Костномозговое пространство	52,7±3,8	64,2±4,1	0,54

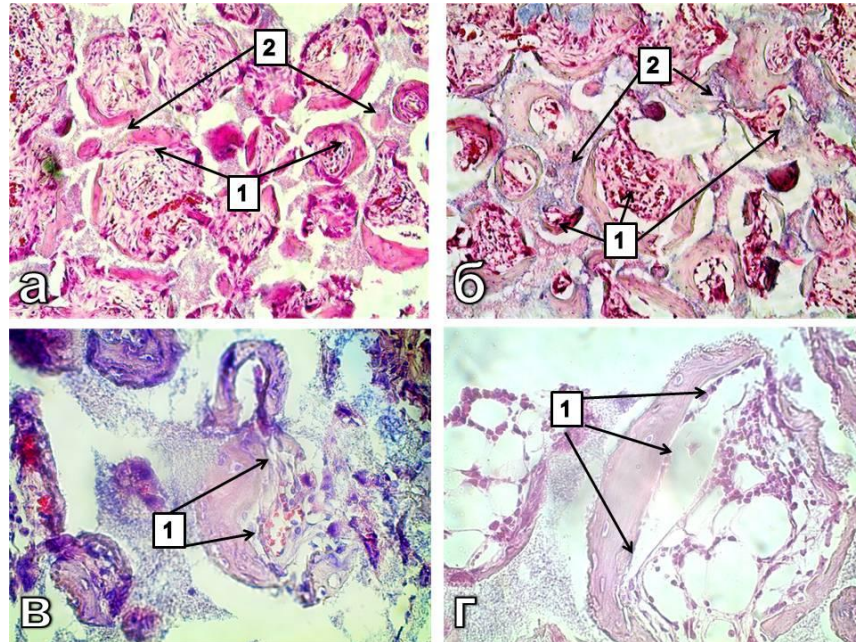


Рисунок. 4.18. Микропрепараты групп сравнения на 90-е сутки после установки ТКФ-ГА, окраска гематоксилином и эозином: а – группа 2В, б – группа 2Ф (ув. x200): 1– очаги остеогенеза; 2 – частицы материала ТКФ-ГА; в – группа 2В, г – группа 2Ф (ув. x400): выражено костеобразование в скоплениях гранул остеозамещающего материала, заметны остеобласты (обозначены цифрой 1) на поверхности балочек

4.4. Резюме

Первым этапом экспериментальной части исследования был разработан оригинальный способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика (патент RU 2622209C1). Вторым этапом в эксперименте *in vitro* была проведена оценка результатов длительности антимикробной активности образцов костного цемента с гентамицином как без внесения, так и с дополнительной импрегнацией ванко- или фосфомицином. Мы разработали способ дополнительной импрегнации фосфомицином костного цемента на основе ПММА с гентамицином, что позволило продлить антимикробную активность спейсера до нескольких недель. На предложенный нами способ комплексной эмпирической локальной антибактериальной терапии ортопедических инфекций был получен патент RU 2641608C2, который в дальнейшем был успешно применен в эксперименте на животных. Далее в ходе эксперимента *in vivo* мы оценили динамику рентгенологической картины и перифокальных реакций на антимикробный спейсер ПММА и остеозамещающий материал на основе ТКФ-ГА с использованием фосфомицина и ванкомицина при одно- и двухэтапном методах лечения остеомиелита. Клиническое купирование инфекции к моменту окончания эксперимента (90-е сутки после остеозамещения биокомпозитным материалом) было достигнуто у всех экспериментальных животных после двух- и одноэтапного лечения с локальным использованием изученных антибиотиков. Однако *S. aureus* на первом этапе лечения после установки спейсера был выделен у 1 животного на 7-е и 14-е сутки, у которого ПММА был импрегнирован ванкомицином. При морфологическом анализе признаки воспалительного процесса в виде формирования лимфоплазмоцитарного инфильтрата стихали уже на сроке 14 суток. Далее ни в одной из групп в зоне замещенного остеомиелитического дефекта не были выявлены признаки хронического воспалительного процесса или реакции тканевой несовместимости. Сравнивая данные таблиц 4.1 и 4.2, обращает внимание факт более выраженного остеогенеза при двухэтапном способе лечения, что особенно заметно на сроке 45 суток и сохраняется на сроке 90 суток. Это

можно объяснить тем, что при повторной операции, как при переломе, остеогенез активизируется двукратно как при первом, так и при повторном вмешательстве. Объем фиброзной ткани недостоверно отличается в группах, имея приблизительно одинаковую величину, что указывает на однонаправленность процессов заживления дефекта. Независимо от используемого антибиотика (ванко- или фософомицин) в обеих группах на 45-е сутки после имплантации биодеградирующего материала выявлены признаки продолжающегося активного остеогенеза с частичным замещением гранул ТКФ-ГА вновь образованной костной тканью, что подтвердилось морфологическими и рентгенологическими признаками интеграции имплантированного ТКФ-ГА с окружающей костью. Наблюдалось более активное рассасывание остеогенного материала на 45-е сутки при одноэтапном вмешательстве, однако процесс «выравнивался» к 90-м суткам. Объем костномозгового пространства значительно варьировал в гистологических препаратах, что связано с техникой приготовления препаратов и не имеет значения для оценки результатов эксперимента.

К 90-м суткам в обеих группах сравнения значительно уменьшался объем новообразованной костной ткани за счет рассасывания костных балок предшествовавшей губчатой кости и образования кортикальной пластинки с формированием трубчатой кости органотипичного строения. Количество остеогенного материала также уменьшалось в обеих группах к 90-м суткам, хотя и на этом сроке сохранялись признаки остеогенеза. Это доказывало еще раз выраженную остеокондуктивную активность использованного материала.

Полученные клинические, рентгенологические и морфологические результаты свидетельствуют об эффективном купировании инфекции у экспериментальных животных с хроническим остеомиелитом и отсутствии нежелательных эффектов при использовании остеозамещающего материала на основе ТКФ-ГА, импрегнированного антибиотиком как при двухэтапном хирургическом лечении, так и при одноэтапном.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРОСПЕКТИВНОЙ ЧАСТИ

Перспективная часть исследования основана на сравнительном анализе результатов лечения 79 больных, которым в период с 2014 по 2018 год было проведено хирургическое лечение по поводу хронического остеомиелита длинных трубчатых костей с наличием полостного костного дефекта, с результатами лечения пациентов ретроспективных групп Iр и IIр-2. Отдаленные результаты лечения пациентов проспективной и ретроспективной частей исследования были получены путем личного осмотра пациентов в стационаре и поликлинике ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, а также путем опроса по телефону и электронной почте.

В зависимости от проведенного метода лечения (одно- или двухэтапный) пациенты были разделены на две группы.

Группу Iп составили 26 пациентов, которым проведено одноэтапное лечение биокомпозитным материалом на основе ТКФ-ГА, в который интраоперационно добавляли ванкомицин, аксетин или фосфомицин в зависимости от результатов дооперационного бактериологического исследования. Санирующий этап с установкой спейсера на основе ПММА с гентамицином, дополнительно импрегнированного ванкомицином, аксетином или фосфомицином, проведен 53 пациентам. Из них в группу IIп включили 40 человек, которым был затем выполнен второй этап в объеме: удаление спейсера и пластика костного дефекта биокомпозитным материалом на основе ТКФ-ГА, импрегнированного антибиотиком, аналогичным первому этапу.

В группе Iп 4 пациента (15%) и в группе IIп 3 пациента (7,5%) не были доступны для контакта в отдаленном периоде и сами за повторной помощью не обращались.

5.1. Одноэтапное лечение с применением исследуемых биокompозитных материалов

5.1.1. Сравнительная характеристика пациентов проспективной и ретроспективной групп при одноэтапном лечении

Группы Ip и Ir статистически значимо не различались по возрасту ($p=0,06$) и полу ($p=0,3$), при этом в группе Ip средний возраст пациентов составил 38 (МКИ 32–49) лет, отмечено некоторое преобладание мужчин (65,4%, $n=17$), а в группе Ir Me возраста составила 49 (МКИ 43–53) лет, а доля мужчин – 48,6% ($n=17$) (табл. 5.1).

По локализации очага, этиопатогенезу и длительности остеомиелита значимых различий между группами также не выявлено.

В обеих группах у подавляющего большинства пациентов костный остеомиелитический дефект локализовался в большеберцовой кости. При этом наибольшую долю составляли пациенты с послеоперационным остеомиелитом – 42,3% и 51,4%, соответственно в группе Ip и группе Ir, а гематогенный остеомиелит несколько чаще встречался в группе Ip – 23,1% в сравнении с группой Ir – 5,7% ($p=0,06$).

Длительность остеомиелита в обеих группах была сопоставимой: два (МКИ 1–4) и два (МКИ 1–5) года соответственно в группах Ip и Ir.

У подавляющего большинства пациентов обеих групп остеомиелит относился к анатомическому типу 3 и физиологическому классу B(1) по классификации Cierny–Mader: соответственно 77% и 65% в группе Ip 83% и 63% в группе Ir.

Доли пациентов, перенесших в анамнезе одну или более saniрующих операции, составили 77% и 83% соответственно в группах Ip и Ir ($p=1,0$).

Характер течения остеомиелита у пациентов, которым было выполнено
одноэтапное хирургическое лечение

Показатели		Группа Ip n=26	Группа Ip n=35	<i>p</i> value
Возраст, лет Me (МКИ)		38 (32-49)	49 (43-53)	0,06
Мужчин		17 (65,4%)	17 (48,6%)	0,30
Женщин		9 (34,6%)	18 (51,4%)	
Локализация	бедро	21 (80,8%)	26 (74,3%)	0,76
	плечо	3 (11,5%)	5 (14,3%)	1,00
	голень	2 (7,7%)	4 (11,4%)	0,69
Патогенез остеомиелита	посттравматический	11 (42,3%)	18 (51,4%)	0,61
	гематогенный	9 (34,6%)	15 (42,9%)	0,60
	послеоперационный	6 (23,1%)	2 (5,7%)	0,06
Санитрующие операции в анамнезе		20 (77%)	29 (83%)	0,75
Анатомический тип: 3		20 (77%)	29 (83%)	0,75
4		6 (23%)	6 (17%)	
Физиологический класс	A	2 (8%)	–	1
	B(s)	1 (4%)	1 (3%)	
	B(l)	17 (65%)	22 (63%)	
	B(s,l)	6 (23%)	12 (34%)	
Длительность остеомиелита, лет Me (МКИ 25–75%)		2 (1–4)	2 (1–5)	0,53

5.1.2. Динамика лабораторных показателей

Существенных различий в количестве лейкоцитов и уровне СРБ как между группами, так и в динамике (до операции и перед выпиской) у изученных пациентов не было выявлено (табл. 5.2).

Медианы количества лейкоцитов и уровня СРБ в обеих группах пациентов находились в пределах референтных значений, что свидетельствует об отсутствии у данных пациентов выраженных системных проявлений хронического инфекционного-воспалительного процесса.

На момент выписки после проведенного лечения была отмечена тенденция к полной нормализации уровня СРБ у пациентов, которым костный дефект заполняли ТКФ-ГА – 4,1 (МКИ 2,2–7,1) мг/мл в сравнении с ретроспективной

группой исследования – 7,3 (МКИ 3,2–19) мг/мл, однако различия были статистически незначимыми ($p=0,197$).

Таблица 5.2

Лабораторные показатели в группах сравнения

Показатели крови	Группа Ip n=26	Группа Ip n=35	<i>p</i> value
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (МКИ): до операции перед выпиской	6,6 (5,6–9,1)	6,8 (5,6–8,4)	1,0
	6,3 (5,5–7,7)	6,8 (5,1–8,3)	0,490
СРБ, мг/мл, Ме (МКИ): до операции перед выпиской	3 (0,9–6,4)	4,8 (2,2–9,4)	0,290
	4,1 (2,2–7,1)	7,3 (3,2–19)	0,197

5.1.3. Интраоперационные показатели в группах сравнения при одноэтапном лечении

Установлено, что тип биокомпозитного материала не влиял на изученные интраоперационные показатели (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Сравнительная характеристика интраоперационных показателей у пациентов исследуемых групп при одноэтапном лечении

Изученные характеристики	Группа Ip n=26	Группа Ip n=35	<i>p</i> value
Кровопотеря, мл, Ме (МКИ)	175 (50–400)	100 (100–250)	0,52
Время операции, мин, Ме (МКИ)	95 (75–161)	90 (65–135)	0,24
Объем костного дефекта			
Бедренная кость, мл, Ме (МКИ)	15 (10–35)	16 (11–25)	–
Большеберцовая кость, мл, Ме (МКИ)	10 (7–15)	6 (3,8–12)	0,11
Плечевая кость, мл, Ме (МКИ)	8 (6–10)	5,5 (4,3–9)	–

5.1.4. Этиология остеомиелита в группах сравнения при одноэтапном лечении

Микробиологическое исследование тканевых биоптатов при одноэтапном лечении в проспективной группе было выполнено у всех пациентов, в ретроспективной группе пациентов материал для исследования не был взят в 17,1% случаев (n=6). Отсутствие микробного роста чаще встречалось в ретроспективной группе пациентов в сравнении с проспективной (27,6% и 7,7%), что, по-видимому, связано с изменением методики культивирования возбудителей, в частности с увеличением сроков инкубации и увеличением количества образцов тканей с 1-2 до 5. Микробные ассоциации в группе Іп выделялись в 1,4 раза чаще ($p=0,53$) в сравнении с группой Ір, при этом доля ассоциаций с участием MRS в их составе была достоверно больше в группе Ір ($p=0,03$) (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Особенности этиологии инфекции в группах одноэтапного лечения

Этиология инфекции	Группа Іп, n=26	Группа Ір, n=35	<i>p</i> value
Монобактериальная инфекция			
Всего	16 (66,7%)	16 (76,2%)	0,53
Обусловленная MRS*	2 (8,3%)	3 (14,3%)	1,0
Обусловленная Грам(-)	0	1 (4,8%)	–
Микробные ассоциации			
Всего	8 (33,3%)	5 (23,8%)	0,53
С участием MRS*	1 (4,2%)	4 (19,0%)	0,03
С участием Грам(-)	3 (12,5%)	1 (4,8%)	1,0
Итого	24 (100%)	21 (100%)	

Выявлено, что в видовом спектре ведущих возбудителей остеомиелита лидирующим патогеном был *S. aureus*, доля которого составила 41,7% и 53,6% соответственно в группах Іп и Ір (табл. 5.5). Статистически значимых различий в этиологии остеомиелита между группами установлено не было.

Спектр возбудителей в группах сравнения

Возбудители	Группа Іп, n (%)	Группа Ір, n (%)	p value
<i>S. aureus</i>	15 (41,7%)	15 (53,6%)	0,45
<i>S.epidermidis</i> и другие КНС	9 (25%)	5 (17,9%)	0,55
Грам(-) бактерии*	3 (8,3%)	2 (7,1%)	1,00
Другие	9 (25%)	6 (21,4 %)	0,70
Всего	36 (100%)	28 (100%)	

* – включая представителей *fam. Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa*

Локальную антибактериальную терапию у пациентов группы Іп проводили импрегнацией остеозамещающего материала аксетином в 50% случаев (n=13), ванкомицином – в 42,3% (n=11) и фосфомицином в 7,7% (n=2) случаев. Выбор препарата проводили на основании результатов бактериологических исследований на предшествующих этапах лечения. При отсутствии таких данных применяли ванкомицин.

5.1.5. Характеристика течения послеоперационного периода и отделенные результаты одноэтапного лечения

В группе Іп активное дренирование послеоперационной раны применяли значительно реже ($p=0,01$), чем в группе Ір – соответственно в 13 (50%) и 29 (82,9%) случаях (табл. 5.6). Продолжительность дренирования в группах Іп и Ір была сопоставимой ($p=0,16$) и составила соответственно 4 (2–5) и 3 (1–5) суток. При использовании Osteoset-T риск развития длительной (более 7 суток) экссудации послеоперационной раны был в 2,7 раз выше, чем при применении ТКФ-ГА (ОР 2,7, ДИ 0,844–8,789). Необходимо отметить, что у всех трех пациентов группы Іп с длительным раневым отделяемым активное дренирование не проводили, а впоследствии у них был выявлен ранний рецидив остеомиелита.

Характеристика послеоперационных показателей у пациентов групп сравнения

Изученные характеристики	Группа Ip n=26	Группа Ip n=35	<i>p</i> value
Доля пациентов			
- с активным дренированием	13 (50,0%)	29 (82,9%)	0,01
- с экссудацией раны более 7 сут.	3 (11,5%)	11 (31,4%)	0,12
Длительность дренирования, сут, Me (МКИ)	4 (2–5)	3 (1–5)	0,16
Развитие рецидива	4 (15,4%)	13 (37,1%)	0,06
Срок наблюдения, мес., Me (МКИ)	39,7 (29–52,5)	47,7 (34,1–54,6)	0,44

При сроке наблюдения более 3 лет эффективность купирования инфекции в группах Ip и Ip составила соответственно 84,6% и 62,9% ($p=0,06$). При этом риск развития рецидива остеомиелита после одноэтапного лечения с заполнением костного дефекта ТКФ-ГА снижался, чем при использовании кальций сульфатом с тобрамицином (ОР 0,4, ДИ 0,152-1,125), однако статистической значимости не было выявлено ($p=0,06$) (рис. 5.1).

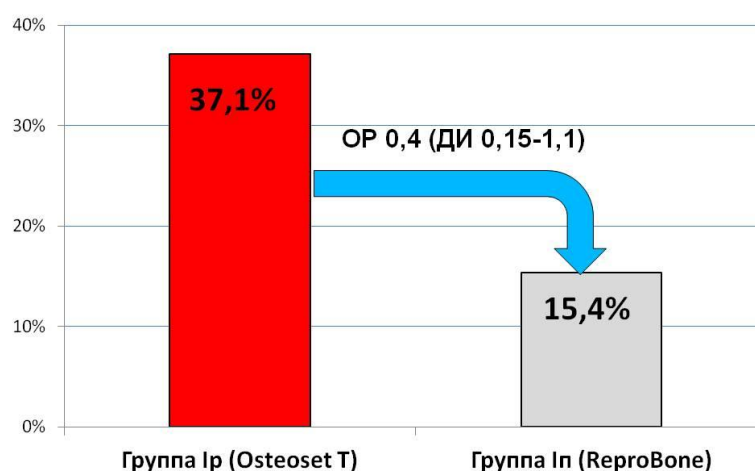


Рисунок 5.1. Частота рецидивов инфекции у пациентов ретро- (р) и проспективных (п) групп при одноэтапном лечении

Все рецидивы инфекции в группе Іп были у пациентов с локализацией очага в большеберцовой кости (4 из 21, 19%), из них в 3 случаях рецидивы развились в срок до 1 месяца после операции, еще один – спустя год после операции. Во всех четырех случаях неудачного лечения в этиологии остеомиелита участвовал *S. aureus*, в том числе в двух случаях данный возбудитель был выделен в составе микробных ассоциаций; в одном случае был идентифицирован штамм MRSA (табл. 5.7). Можно предположить, что возможной причиной развития остеомиелита в 2 случаях была неэффективная локальная АБТ: в первом случае применение ванкомицина при микробной ассоциации с Грам(–) бактерией, а во втором – цефуроксима при инфекции, обусловленной MRSA. Однако в этих случаях интраоперационные результаты бактериологического исследования отличались от имеющихся на момент операции данных. Пациентам с рецидивом остеомиелита в двух случаях была проведена повторная санация с установкой спейсера в виде «бус», импрегнированного антибиотиками с учетом уже известной этиологии инфекции, а двум другим пациентам выполнена несвободная мышечная пластика.

Таблица 5.7

Этиология остеомиелита и локальная антибактериальная терапия у пациентов группы Іп с развитием рецидива инфекции

Пациент	Возбудитель остеомиелита	Локальный АБ
1	MSSA, <i>S. viridans</i>	ванкомицин
2	MSSA, <i>E. coli</i>	ванкомицин
3	MSSA	ванкомицин
4	MRSA	аксетин

5.1.6. Динамика рентгенологической картины у пациентов с использованием ТКФ-ГА

После одноэтапного замещения образовавшегося костного дефекта биокомпозитным материалом на основе ТКФ-ГА всем пациентам в раннем

послеоперационном периоде выполнена рентгенография. Остеозамещающий материал равномерно заполнял пространство костного дефекта на всем протяжении у всех пациентов, заполняя «мертвые пространства». На рентгенограммах, выполненных в отдаленные сроки (более 12 месяцев), полной резорбции гранул костнопластического материала не определялось, но была выявлена ассимиляция материала с подлежащей костью. Признаков секвестрации и резорбции костной ткани вокруг материала у пациентов также не было выявлено. Заполнение ТКФ-ГА полостных дефектов при хроническом остеомиелите 4-го типа не препятствовало сращению трубчатых костей у данных больных (рис. 5.2).

Но, несмотря на отсутствие «мертвых пространств», полной резорбции гранул ReproBone, не контактировавших с костной тканью (в центре полости, заполненной материалом) и/или в костномозговом канале не было выявлено.

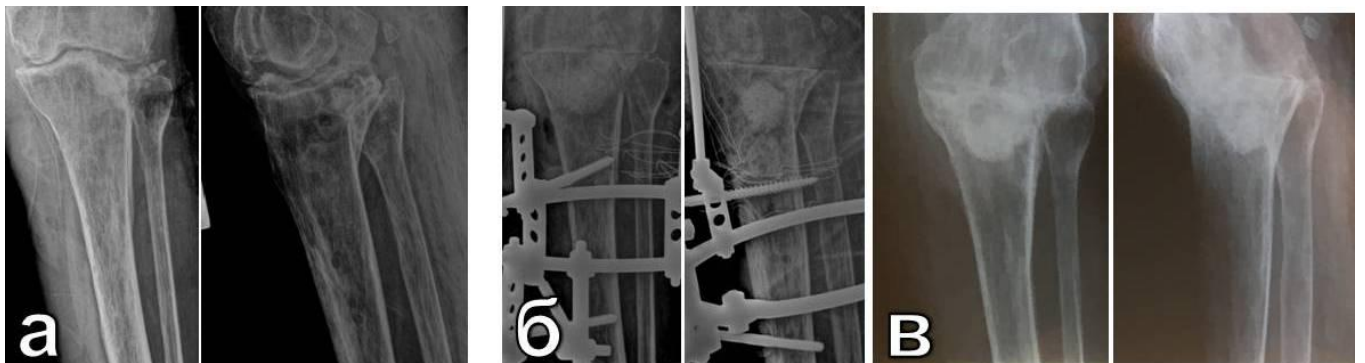


Рисунок 5.2. Фоторентгенограммы пациентки С., с хроническим посттравматическим остеомиелитом верхней трети левой большеберцовой кости, осложненным левосторонним гонитом, на фоне ревматоидного полиартрита: а – до операции; б – после одноэтапной операции артродеза коленного сустава в АВФ и заполнением костного дефекта ТКФ-ГА, импрегнированным фосфомицином; в – стойкая ремиссия остеомиелита с формированием костного анкилоза спустя 18 мес. после операции

Клинический пример 1

Больной М., 30 лет, поступил в плановом порядке в отделение гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России с обострением

хронического остеомиелита. Установлен диагноз: хронический послеоперационный остеомиелит правой бедренной кости 3B(1).

Из анамнеза заболевания известно, что в 1997 году был закрытый перелом правой бедренной кости, после лечения АВФ в 2008 году развился остеомиелит бедренной кости (через 11 лет), обусловленный MSSA. По месту жительства с 2010 по 2014 гг. проведены 3 санлирующие операции без эффекта.

Через 7 лет после развития остеомиелита, в 2015 году, в отделении гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России проведена санация с установкой спейсера в виде «бус» на основе ПММА с гентамицином и цефуроксимом (рис. 5.3 а, б). Через 3 месяца после первого этапа выполнено удаление спейсера и заполнение костной полости 30 мл остеозамещающего материала Osteoset T (рис. 5.3 в). Через 19 месяцев после двухэтапного лечения, в мае 2017 года сформировался свищ, выявлен рецидив инфекции. При рентгенографии и МСКТ выявлен полостной дефект бедренной кости с отсутствием остеозамещающего материала и костной ткани (рис. 5.3 г, д).

Проведена повторная остеонекрэктомия бедренной кости с заполнением костной полости остеозамещающим материалом ReproBone, импрегнированным ванкомицином (10 масс%). Интраоперационно был выявлен полостной костный дефект 30 мл со склерозированными стенками, заполненный экссудатом и патологическими грануляциями. Из интраоперационного материала выделен MSSA.

Проводилась системная внутривенная антибактериальная терапия ванкомицином и ципрофлоксацином в течение 7 дней, далее была назначена пероральная терапия амоксицином и рифампицином в течение 6 недель.

Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Функция нижней конечности восстановлена. Ремиссия остеомиелита через 4,5 года. На контрольных рентгенограммах дефект кости заполнен остеозамещающим материалом без признаков полной резорбции и остаточных полостей (рис. 5.3 е).



Рисунок 5.3. Фоторентгенограммы пациента М. с хроническим послеоперационным остеомиелитом правого бедра: а – фистулография до операции; б – после установки спейсера в виде «бус»; в – после удаления спейсера и заполнения полости материалом Osteoset T; г – полная резорбция материала при рецидиве; д – костная полость при МСКТ; е – 4,5 года после одноэтапного лечения с ТКФ-ГА, импрегнированным ванкомицином

Данный клинический пример иллюстрирует развитие рецидива остеомиелита после двухэтапного лечения хронического остеомиелита на фоне полной биорезорбции материала Osteoset T с сохранением полостного дефекта кости. В то же время одноэтапное лечение данного пациента с применением материала ТКФ-ГА для заполнения остеомиелитического дефекта привело к стойкой ремиссии инфекции (4,5 года), несмотря на неполную резорбцию материала.

5.2. Двухэтапное лечение с применением исследуемых биокompозитных материалов

В проспективной группе из 53 пациентов, которым установили антимикробный спейсер в виде «бус» на первом этапе, в 13 случаях не провели второй этап лечения. Из них у 3 (23,1%) больных выявлены рецидивы инфекции, в

том числе у одного из пациентов с рецидивом гистологическое исследование интраоперационного материала выявило рак кожи с прорастанием в кость, после чего пациент был направлен на радикальное лечение к онкологу.

Семь пациентов отказались от второго этапа хирургического лечения в связи со стойкой ремиссией остеомиелита и отсутствием жалоб. Еще в двух случаях стойкой ремиссии было принято решение отказаться от второго этапа в связи с отсутствием каких-либо жалоб и полной консолидации большеберцовой кости со спейсером, так как проведение расширенной остеотрепанации для удаления «вросших» бус способствовало высокому риску перелома кости и/или развития рецидива инфекции. Одному пациенту не был проведен второй этап из-за периимплантного (спейсер) перелома в нижней трети бедренной кости.

На второй этап для удаления спейсера и замещения костной полости ТКФ-ГА поступили 40 пациентов из 53. Медиана интервала между первым и вторым этапами у пациентов группы Пп составила 197 суток (МКИ 114–330). После первого этапа на фоне установленного спейсера у 8 (20%) из 40 пациентов развился рецидив инфекции, из них в 6 случаях была проведена переустановка спейсера, а в двух случаях на фоне консервативного лечения была достигнута клиничко-лабораторная ремиссия, после чего пациенты поступили на второй этап лечения.

5.2.1. Сравнительная характеристика пациентов проспективной и ретроспективной групп при двухэтапном лечении остеомиелита

Пациенты групп Пп и Пр были сопоставимы по полу, возрасту, патогенезу остеомиелита, количеству saniрующих операций в анамнезе, анатомическому типу и физиологическому классу (табл. 5.8). В обеих группах преобладали пациенты молодого возраста, преимущественно мужчины. Остеомиелит анатомического типа 3 и физиологического класса В(1) по классификации Cierny-Mader был диагностирован соответственно у 92,5% и 65% пациентов группы Пп и 93,3% и у 86,7% группы Пр.

Доли пациентов, перенесших в анамнезе одну и более санирующих операций, были сопоставимы между группами Пп и Пр и составили 85% и 83,4% соответственно ($p=1,0$). Несмотря на то, что медиана продолжительности остеомиелита у пациентов в группе Пп была в 2 раза меньше, чем в группе Пр, данные различия были статистически незначимыми ($p=0,23$).

Таблица 5.8

Сравнительная характеристика течения остеомиелита у пациентов
при двухэтапном лечении

Показатели		Группа Пп n=40	Группа Пр n=30	<i>p</i> value
Возраст, лет Me (МКИ 25–75%)		39 (30–52)	43 (37–48)	0,52
Пол, n (%)				
Мужчины		26 (65%)	18 (60%)	—
Женщины		14 (35%)	12 (40%)	0,80
Локализация n (%):	бедро	23 (57,5%)	11 (36,7%)	0,10
	плечо	13 (32,5%)	16 (53,3%)	0,09
	голень	4 (10%)	3 (10%)	1,0
Патогенез остеомиелита n (%):	посттравматический	18 (45%)	17 (56,7%)	0,47
	гематогенный	12 (30%)	4 (13,3%)	0,15
	послеоперационный	10 (25%)	9 (30%)	0,79
Санирующие операций, n (%)		34 (85%)	25 (83,4%)	1,0
Анатомический тип: 3, n (%)		37(92,5%)	28 (93,3%)	1,0
4, n (%)		3 (7,5%)	2 (6,7%)	—
Физиологический класс, n (%)	A	7 (17,5%)	—	—
	B(s)	1 (2,5%)	—	—
	B(l)	26 (65%)	26 (86,7%)	0,05
	B(s,l)	6 (15%)	4 (13,3%)	1,0
Длительность остеомиелита, лет Me (МКИ 25–75%)		2,5 (1–6,8)	5 (1–15)	0,23

5.2.2. Динамика лабораторных показателей

Статистически значимых различий в уровне изученных лабораторных показателей как между группами, так и в динамике (до операции и перед выпиской) у изученных пациентов не было выявлено (табл. 5.9).

Таблица 5.9

Лабораторные показатели на втором этапе в группах сравнения

Показатели крови	Группа Пп n=40	Группа Пр n=30	<i>p</i> value
Лейкоциты, 10^9 /л, Ме (МКИ):			
до операции	6,8 (5–8,3)	6,9 (6,1–7,6)	0,54
перед выпиской	6,3 (5,2–7,6)	6,8 (5,7–7,9)	0,62
СРБ, мг/мл, Ме (МКИ):			
до операции	1,7 (0,66–1,7)	2,2 (0,8–7,7)	0,61
перед выпиской	3,3 (2–11)	7,6 (2,7–20)	0,12

Медиана количества лейкоцитов и уровня СРБ при поступлении у пациентов обеих групп не превышала норму, что свидетельствует об отсутствии у них системных проявлений хронического инфекционно-воспалительного процесса. Однако установлена тенденция к несколько меньшему уровню СРБ при выписке пациентов после замещения дефекта материалом на основе ТКФ-ГА в сравнении с Osteoset T ($p=0,12$).

5.2.3. Интраоперационные показатели в группах сравнения при выполнении второго этапа двухэтапного лечения

Установлено отсутствие существенных различий по объему интраоперационной кровопотери, продолжительности операции и объему костного дефекта между группами на втором этапе лечения с применением различных биокompозитных материалов (табл. 5.10).

Таблица 5.10

Сравнительная характеристика интра- и послеоперационных показателей пациентов второго этапа двухэтапного лечения

Изученные характеристики	Группа Пп n=40	Группа Пр n=30	<i>p</i> value
Кровопотеря, мл, Me (МКИ)	150 (50–300)	125 (88–200)	0,87
Время операции, мин, Me (МКИ)	80 (61–120)	80 (59–110)	0,68
Объем костного дефекта			
Бедренная кость, мл, Me (МКИ)	30 (25–45)	25 (20–30)	0,15
Большеберцовая кость, мл, Me (МКИ)	15 (7,5–21)	10 (7–15,3)	0,25
Плечевая кость, мл, Me (МКИ)	11,5 (10–13,5)	15 (12,5–15)	—

5.2.4. Этиология остеомиелита в группах сравнения на втором этапе двухэтапного лечения

На втором этапе лечения микробиологические исследования были проведены всем пациентам группы Пп (табл. 5.11).

Таблица 5.11

Особенности этиологии инфекции у пациентов групп сравнения на втором этапе лечения

Этиология инфекции	Группа Пп,	Группа Пр,	<i>p</i> value
Монобактериальная инфекция			
Всего	13 (81,3%)	7 (100%)	0,53
Обусловленная MRS*	6 (37,5%)	2 (28,6%)	0,64
Обусловленная Грам(–)	1 (6,2%)	3 (42,9%)	0,10
Микробные ассоциации			
Всего	3 (18,7%)	—	—
С участием MRS*	1 (6,2%)	—	—
С участием Грам (–)	—	—	—
Итого	16 (100%)	7 (100%)	

Доля случаев с отсутствием роста микроорганизмов при исследовании интраоперационных тканевых биоптатов в группе Пп составила 60% (n=24), а в группе Пр – 74,1% (n=20), что может быть связано с изменением методики

культивирования возбудителей, в частности с увеличением сроков инкубации и увеличением количества образцов тканей с 1-2 до 5. Статистически значимых различий в этиологии остеомиелита между группами не выявлено.

На втором этапе в проспективной группе Пп у пациентов с установленной этиологией инфекции лидирующим возбудителем был *S. epidermidis*, доля которого составила 50% и 28,6% соответственно в группах Пп и Пр. В группе Пр на втором этапе отмечено более частое выделение Грам(–) бактерий, в сравнении с проспективной группой Пп ($p=0,04$) (табл. 5.12).

Таблица 5.12

Спектр возбудителей в группах сравнения на втором этапе двухэтапного лечения

Возбудители	Группа Пп, n (%)	Группа Пр, n (%)	<i>p</i> value
<i>S. aureus</i>	2 (10)	1 (14,3)	1,00
<i>S. epidermidis</i>	10 (50)	2 (28,6)	0,41
Грам(–) бактерии*	1 (5)	3 (42,8)	0,04
<i>Propionibacterium spp.</i>	2 (10)	1 (14,3)	1,00
Другие	5 (25)	—	—
Всего	20 (100)	7 (100)	

* – включая представителей *fam. Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*)

На втором этапе локальную антибактериальную терапию у пациентов группы Пп проводили импрегнацией остеозамещающего материала ТКФ-ГА цефуроксимом в 12,5% случаев ($n=5$), ванкомицином – в 77,5% ($n=31$) и фосфомицином – в 10% ($n=4$) случаях.

5.2.5. Характеристика течения послеоперационного периода и отделенные результаты двухэтапного лечения

В послеоперационном периоде второго этапа лечения активное дренирование применяли у подавляющего большинства пациентов ретроспективной группы – у 90% (27 из 30), а в проспективной – у 42,5% (17 из

40) пациентов ($p < 0,00001$) (табл. 5.13). Средняя длительность дренирования у пациентов группы Пп была значимо ($p < 0,00001$) меньше, чем в группе Пр – соответственно 3 (МКИ 2–4,5) и 4 (МКИ 2,8–5) суток. При этом доля пациентов с длительным отделяемым послеоперационной раны в группах сравнения была сопоставима.

Таблица 5.13

Характеристика послеоперационных показателей пациентов групп
сравнения

Изученные характеристики	Группа Пп n=40	Группа Пр n=30	<i>p</i> value
Доля пациентов, n (%)			
- с активным дренированием	17 (42,5)	27 (90)	<0,00001
- с экссудацией раны более 7 сут.	7 (17,5)	6 (20)	1,0
Длительность дренирования, сут, Me (МКИ)	3 (2,0–4,5)	4 (2,8–5,0)	<0,00001
Развитие рецидива, n (%)	4 (10)	10 (33,3)	0,03
Срок наблюдения, мес., Me (МКИ)	26,6 (21,6–41,7)	50,9 (33,0–62,4)	0,13

Медиана срока наблюдения составила 26,6 (МКИ 21,6–41,7) и 50,9 (МКИ 33–62,4) месяцев в группах Пп и Пр соответственно.

При сроке наблюдения более 2 лет эффективность купирования инфекции в группах Пп и Пр составила соответственно 90% и 66,7% ($p=0,03$). При этом применение ТКФ-ГА на втором этапе снижало риск развития рецидива остеомиелита в сравнении с кальций сульфатом с тобрамицином (ОР 0,3, ДИ 0,104-0,865) (рис. 5.4).

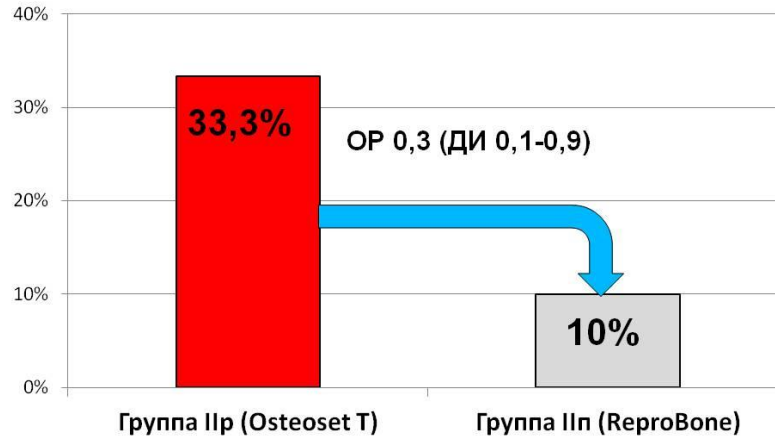


Рисунок 5.4. Частота рецидивов инфекции у пациентов ретро- (р) и проспективных (п) групп при двухэтапном лечении

У всех четырех пациентов группы IIп с рецидивом остеомиелита после двухэтапного лечения имелись различия в результатах микробиологических исследований тканевых биоптатов, взятых интраоперационно на первом и втором этапах (табл. 5.14). При этом в одном случае локальная антимикробная терапия с использованием ванкомицина была неэффективна, так как при микробиологическом исследовании интраоперационных тканевых биоптатов был выделен штамм *Acinetobacter sp.*

Таблица 5.14

Выделенные возбудители и локальная АБТ на этапах лечения у пациентов группы IIп с развитием рецидива после второго этапа

№	Первый этап		Рецидив	Второй этап		Рецидив
	возбудитель	АБ		возбудитель	АБ	
1	MSSA	гента	Да	<i>Acinetobacter sp.</i>	ванко	Да
2	MRSA	ванко	Нет	MRSE, <i>Propionibacterium sp.</i>	ванко	Да
3	MSSA, <i>S. pyogenes</i>	ванко	Да	MRSE	фосфо	Да
4	MSSA	ванко	Нет	Нет роста	ванко	Да

Помимо рецидива инфекции, также были выявлены патологические переломы в области оперированного сегмента. Данный вид осложнений был выявлен у 7,1% (7 из 98) пациентов, которых лечили с применением двухэтапной методики. В ретроспективной группе у двух пациентов были диагностированы патологические переломы плечевой и большеберцовой костей. В проспективной группе у 5 пациентов данное осложнение было диагностировано в 5 случаях (в нижней трети бедренной кости в 2 случаях и в средней трети большеберцовой кости в 3 случаях) при нарушении послеоперационного ортопедического режима (ранней осевой нагрузке).

5.2.6. Динамика рентгенологической картины у пациентов после лечения хронического остеомиелита с использованием ТКФ-ГА

После двухэтапного замещения образовавшегося костного дефекта биокомпозитным материалом на основе ТКФ-ГА всем пациентам в раннем послеоперационном периоде была выполнена рентгенография. Остеозамещающий материал равномерно заполнял пространство костного дефекта на всем протяжении у всех пациентов, заполняя «мертвые пространства». На рентгенограммах, выполненных в отдаленные сроки (более 12 мес.) полной резорбции гранул костнопластического материала не определялось, но была выявлена ассимиляция материала с подлежащей костью. Признаков секвестрации и резорбции костной ткани вокруг материала у пациентов также не было выявлено. У пациентов с длительным анамнезом заболевания (например, детский гематогенный остеомиелит), а также у перенесших множество saniрующих операций на кости, после достижения ремиссии инфекционного процесса рентгенологически мы определяли перестройку материала в области дефекта без образования костных полостей в отдаленном периоде.

Клинический пример 2

Пациентка П., 55 лет, поступила в плановом порядке в отделение гнойной хирургии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России с обострением хронического остеомиелита (рис. 5.5). Установлен диагноз: хронический рецидивирующий гематогенный остеомиелит правой плечевой кости 3В(1). Из

анамнеза заболевания известно, что страдает гематогенным остеомиелитом с 14 лет. В период с 1976 по 2016 г. перенесла 12 saniрующих операций.

17.04.2017 нами была выполнена остеонекрэктомия плечевой кости с установкой спейсера ПММА в виде «бус», импрегнированных ванкомицином (10 масс%). Из интраоперационного материала выделен MSSA. Через 5 месяцев проведен 2-й этап лечения – удаление спейсера и заполнение костной полости (13 мл) остеозамещающим материалом ReproBone, импрегнированным ванкомицином (10 масс%). Бактериологическое исследование интраоперационного материала и спейсера не выявило роста микроорганизмов. Проводилась системная внутривенная антибактериальная терапия ванкомицином и ципрофлоксацином в течение 7 дней, далее была назначена пероральная терапия амоксиклавом и рифампицином в течение 6 недель после первого этапа и в течение 4 недель после второго этапа лечения.

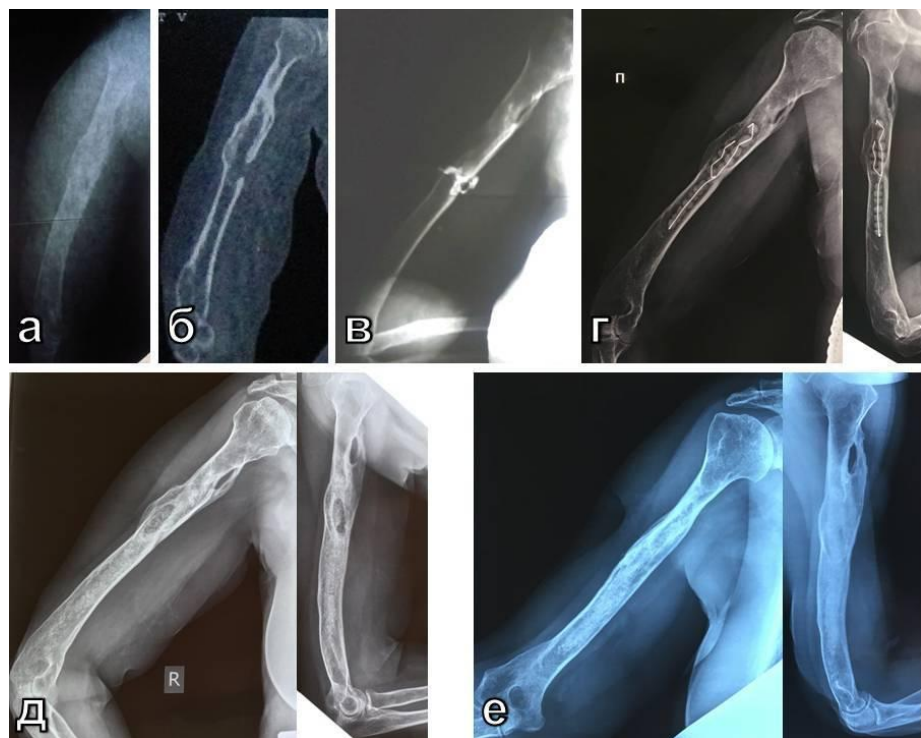


Рисунок 5.5. Фоторентгенограммы пациентки П., страдающей с детства хроническим рецидивирующим гематогенным остеомиелитом правого плеча: а – до операции; б – МСКТ до операции; в – фистулография до операции; г – после 1-го этапа лечения (спейсер в виде «бус»); д – после 2-го этапа лечения с заполнением костного дефекта ТКФ-ГА; импрегнированным ванкомицином; е – результат через 3 года и 4 месяца после лечения

Рентгенологическая картина в срок более 3 лет после лечения показывает перестройку материала в области костной полости с гипертрофией кортикального слоя трубчатой кости и неполную резорбцию гранул материала в костномозговом канале плечевой кости.

При контрольном осмотре в срок более 4 лет после лечения не выявлено признаков обострения остеомиелита, что свидетельствует о стойкой ремиссии остеомиелита. Данный клинический пример иллюстрирует эффективность двухэтапного метода с применением ТКФ-ГА для лечения длительного хронического рецидивирующего остеомиелита.

5.3. Влияние дренирования на эффективность лечения остеомиелита

5.3.1. Оценка потери ванкомицина с дренажным отделяемым

У всех пациентов проспективной группы импрегнация ванкомицином костного цемента и ТКФ-ГА проводилась в соотношении 2 г антибиотика на 20 г материала (10 масс%).

Концентрацию ванкомицина в дренажном отделяемом в первые сутки оценили у 14 пациентов после установки спейсера на основе ПММА на первом этапе. Ее медиана составила 52,9 (МКИ 38,6–79,2) мг/л. На 2-е сутки у 8 из 14 пациентов она была равна 53,5 (МКИ 39,7–83,5) мг/л, на 3-и сутки – у 2 из 8 (средняя концентрация 59,4 мг/л), на 4-е и 5-е сутки у одного пациента – 58,6 и 62,6 мг/л соответственно (рис. 5.6).

Количество дренажного отделяемого уменьшалось ежедневно: медиана за первые сутки после операции составила 300 (МКИ 250–387,5) мл; за вторые сутки – 175 (МКИ 150–212,5) мл; за третьи сутки – 125 мл; за четвертые сутки – 100 мл; за пятые – 70 мл.

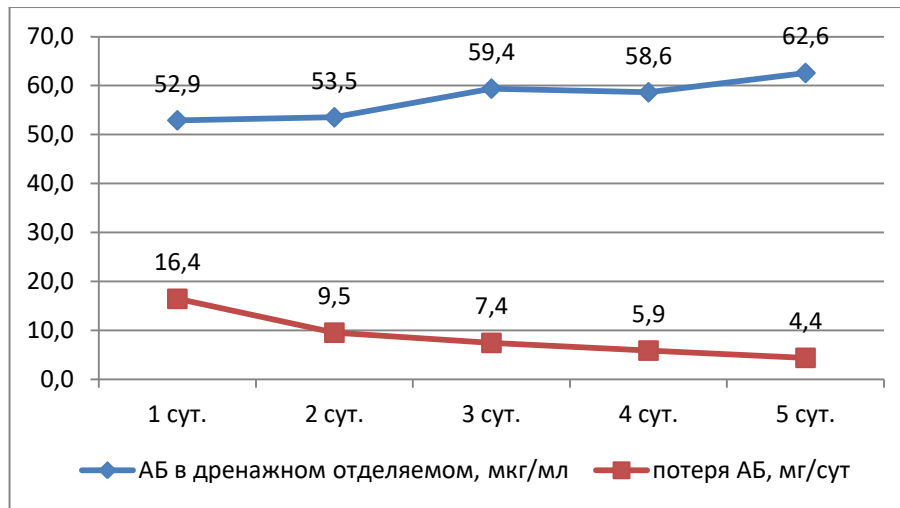


Рисунок 5.6. Динамика концентрации и потери ванкомицина в дренажном отделяемом после установки цементного спейсера в виде бус

У пациентов с замещением костного дефекта ТКФ-ГА концентрация ванкомицина в раневом отделяемом за сутки составляла 295,3 мкг/мл, что более чем в 5 раз превышает концентрацию антибиотика в отделяемом при установке цементного спейсера в виде «бус». Потеря препарата составила в первые сутки 64,8 и 16,4 (МКИ 12,4–30,1) мг при установке соответственно ТКФ-ГА и «бус» из ПММА. Несмотря на отсутствие значимых различий в концентрации ванкомицина в дренажном отделяемом в течение 5 суток у исследуемых пациентов количество «теряемого» локального антибиотика уменьшалось во времени за счет уменьшения дренажного отделяемого. В среднем за 5 суток с дренажным отделяемым было выделено 43,6 мг ванкомицина, что составило 23,8% от всего количества препарата, который, по данным литературы (Zilberman M. et al., 2008), может элюировать из костного цемента (10% от общей дозы для импрегнации). Концентрация ванкомицина в дренажном отделяемом в первые сутки после установки спейсера на основе ПММА была в 5–6 раз меньше, чем у пациентов с замещением костного дефекта материалом ReproBone. В связи с этим можно предположить, что для уменьшения потерь локального антибиотика из области хирургического вмешательства при использовании ТКФ-ГА целесообразнее не использовать дренаж.

Далее был проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов проспективной части в зависимости от наличия или отсутствия дренажа при замещении костного дефекта биокомпозитным материалом. По данному признаку в составе каждой проспективной группы мы сформировали подгруппы сравнения с дренированием (Д) и без него (БД). Распределение пациентов по подгруппам проводили интраоперационно. Критерии включения пациентов в подгруппы без дренирования включали отсутствие обильного геморрагического отделяемого из костномозгового канала через «трепанационное окно» трубчатой кости после пластики материалом; возможность ушивания послеоперационной раны без оставшихся полостей; отсутствие признаков острого воспаления, параоссальных флегмон и гнойных затеков в мягких тканях. Для оценки потери антибиотика из локального депо определяли концентрацию ванкомицина в дренажном отделяемом пациентов, которым был установлен антимикробный спейсер или остеозамещающий материал на основе ТКФ-ГА, импрегнированного данным препаратом.

5.3.2. Эффективность одноэтапного лечения в зависимости от наличия или отсутствия дренирования

В группе одноэтапного лечения (n=26) были сформированы подгруппы с дренированием (I Д, n=13) и без дренирования (I БД, n=13). До операции анализируемые подгруппы были сопоставимы по лабораторным показателям (табл. 5.15).

Выявлены закономерные различия в интраоперационных показателях между подгруппами, что обусловлено установленными критериями включения пациентов: хирург заканчивал операцию установкой активного дренажа, когда требовался большой объем хирургического вмешательства. Медиана длительности дренирования в подгруппе I Д составила 4 (МКИ 2–5) суток. Раневое отделяемое геморрагического характера более 7 суток, но не превышающее 10 суток, сохранялось у 23,1% (n=3) пациентов в подгруппе I БД, а в подгруппе I Д такого симптома не было выявлено. Доли пациентов с участками

вторичного заживления послеоперационной раны в подгруппах I Д и I БД были сопоставимы и составили соответственно 15,4% (n=6) и 23,1% (n=7).

Снятие швов преимущественно проводилось в срок 14 суток, но при рубцовых изменениях мягких тканей или замедленном заживлении срок увеличивался до 21 суток.

На момент выписки установлена тенденция к более высоким значениям гематологических показателей у пациентов подгруппы I БД. Выраженность болевого синдром была слабой у пациентов обеих анализируемых подгрупп.

Таблица 5.15

Лабораторные и клинические показатели в подгруппах сравнения при одноэтапном лечении

Показатели	Группа с дренированием n=13	Группа без дренирования n=13	p value
Кровопотеря интраоперационная, мл, Ме (МКИ)	250 (150–400)	100 (50–250)	0,037
Время операции, мин, Ме (МКИ)	135 (95–155)	75 (50–95)	0,033
Объем костного дефекта, мл, Ме (МКИ)	10 (10–20)	7 (5–10)	0,01
Эритроциты, $10^{12}/л$, Ме (МКИ): до операции	4,89 (4,42–5,12)	4,73 (4,49–5,31)	0,48
	4,13 (3,93–4,3)	4,48 (4,04–5,08)	0,31
Гемоглобин, г/л (МКИ): до операции	136 (128–150)	143 (133–149)	0,41
	120 (112–129)	140 (114–142)	0,09
Отделяемое послеоперационной раны более 7 суток,	0	3 (23,1%)	—
Первичное заживление раны	11 (84,6%)	10 (76,9%)	1
Швы > 14 суток	1 (7,7%)	2 (15,4%)	1
Болевой синдром на 10-12-е сутки после операции по ВАШ, Ме (МКИ)	3 (3–4)	3 (2–3)	0,15
Рецидив	1 (7,7%)	3 (23,1%)	0,59

Несмотря на отсутствие статистической значимости, доля пациентов с рецидивом остеомиелита в подгруппе I БД была выше, чем в подгруппе I Д, и составила соответственно 23,1% (n=3) и 7,7% (n=1), что ставит под сомнение целесообразность полного отказа от дренирования у профильных пациентов. Однако у 23,1% (3 из 13) пациентов подгруппы I БД с отсутствием дренажа использовалась дополнительно паста ReproBone Novo для закрытия остеотрепанационного «окна». У данных пациентов послеоперационная рана зажила первичным натяжением, а в отдаленном периоде рецидива инфекции не выявлено.

5.3.3. Эффективность двухэтапного лечения в зависимости от наличия или отсутствия дренирования

Учитывая тот факт, что у большей части больных, которым устанавливался спейсер, интраоперационно были отмечены признаки обострения остеомиелита и обильное геморрагическое отделяемое после рассверливания костно-мозгового канала, практически во всех случаях проводили дренирование послеоперационной раны (35 из 40).

На втором этапе двухэтапного лечения в подгруппу II Д было включено 17 человек, в подгруппу II БД – 23. Подгруппы были сопоставимы по уровню дооперационных показателей крови. Исходя из распределения пациентов в подгруппах, связанных с критериями включения, отмечено, что в подгруппе II Д в сравнении с подгруппой II БД были больше медианы интраоперационных показателей: объем кровопотери 300 (МКИ 200-300) мл, чем 70 (МКИ 50-150) мл. ($p=0,0004$); длительность операции 90 (МКИ 80-116,25) мин, чем 65 (МКИ 50-100) мин. ($p=0,01$), объема костного дефекта 25 (МКИ 13-30) мл, чем 15 (МКИ 8-25) мл. ($p=0,07$), соответственно. Медиана длительности дренирования в подгруппе II Д составила 3 (МКИ 2-4,5) суток. По количеству эритроцитов между подгруппами до операции и перед выпиской, уровню гемоглобина до операции, заживлению послеоперационной раны, снятию швов и болевому синдрому у изученных пациентов не было выявлено (таб. 5.16).

Уровень гемоглобина перед выпиской у пациентов подгруппы II БД 126 (МКИ 121-138,5) г/л статистически значимо превышал аналогичный показатель в подгруппе II Д 119 (МКИ 108-133) г/л ($p=0,04$). Несмотря на то, что заживление раны первичным натяжением было достигнуто у 94,1% и 87% пациентов подгрупп IIД и IIБД соответственно, доля пациентов с рецидивом остеомиелита в подгруппе II БД 13% ($n=3$) статистически незначимо превышала таковую в подгруппе II Д – 5,9% ($n=1$).

Таблица 5.16

Лабораторные и клинические показатели в подгруппах сравнения в группе двухэтапного лечения на втором этапе

Показатели	С дренированием $n=17$	Без дренирования $n=23$	p value
Кровопотеря, мл, Ме (МКИ)	300 (200-300)	70 (50-150)	0,0004
Время операции, мин, Ме (МКИ)	90 (80-116,25)	65 (50-100)	0,01
Объем костного дефекта, мл, Ме (МКИ)	25 (13-30)	15 (8-25)	0,07
Эритроциты, $10^{12}/л$, Ме (МКИ):			
до операции	5,11 (4,82-5,53)	4,92 (4,4-5,1)	0,84
перед выпиской	4,3 (4,17-4,6)	4,51 (4,15-4,82)	0,45
Гемоглобин, г/л (МКИ):			
до операции	141 (136-152)	142 (129,5-150)	0,88
перед выпиской	119 (108-133)	126 (121-138,5)	0,04
Отделяемое послеоперационной раны более 7 суток	3 (17,6%)	3 (13%)	1
Первичное заживление раны	16 (94,1%)	20 (87%)	0,62
Швы > 14 суток	4 (23,5%)	7 (30,4%)	0,73
Болевой синдром на 10-12-е сутки после операции по ВАШ, Ме (МКИ)	2 (2-3)	2 (1-2)	0,23
Рецидив	1 (5,9%)	3 (13%)	0,62

У 26,1% (6 из 23) пациентов подгруппы II БД с отсутствием дренажа использовалась дополнительно паста ReproBone Novo для закрытия

osteotrepанационного окна. У данных пациентов не было отмечено проблем с заживлением послеоперационной раны и усилением болевого синдрома. Кроме того у данных пациентов в отдаленном периоде рецидива инфекции также не было выявлено.

Из 17 пациентов подгруппы II БД без использования пасты ReproBone в 3-х случаях (17,6%) на 7-9 сутки была выявлена гематома послеоперационной раны, что привело к усилению болевого синдрома до 8 баллов по ВАШ. У данных больных после проведения пункции и эвакуации гематомы с последующим тугим бинтованием эластичным бинтом болевой синдром купировался к выписке до 2-3 баллов по шкале ВАШ.

Вне зависимости от наличия или отсутствия дренирования у всех пациентов перед выпиской на амбулаторное лечение был установлен незначительный болевой синдром или его отсутствие.

5.3.4. Влияние использования пасты на основе ТКФ-ГА на эффективность лечения пациентов без дренирования послеоперационной раны

Частота рецидивов остеомиелита при заполнении костного дефекта ТКФ-ГА с применением дренажей не зависела от одно- или двухэтапного метода хирургического лечения и составила соответственно 7,7% и 5,9% ($p > 0,05$). Учитывая данные результаты и выявление схожих перифокальных реакций окружающих тканей на ТКФ-ГА между одно- и двухэтапными методами в экспериментах на животных в 4 главе, пациенты проспективной части были сгруппированы в зависимости от наличия ($n=30$) или отсутствия дренирования ($n=36$) послеоперационной раны без учета методики хирургического лечения. У 2 из 30 (6,7%) пациентов с использованием активного дренажа были выявлены рецидивы инфекции. Пациенты с отсутствием дренажа были разделены на подгруппы в зависимости от наличия ($n=9$) или отсутствия ($n=27$) дополнительной интраоперационной опции: закрытия остеотрепанационного «окна» пастой на основе ТКФ-ГА. У всех 9 пациентов, которым было выполнено закрытие кортикального дефекта кости, достигнута стойкая ремиссия остеомиелита при

сроках наблюдения более 2 лет, в то время как в 6 из 27 (22,2%) случаев отсутствие дренирования при сохранении кортикального дефекта привело к развитию рецидива инфекции. Таким образом, при отсутствии дренирования послеоперационной раны закрытие остеотрепанационного «окна» статистически значимо снижало риск развития рецидива инфекции (ОР 0,778; ДИ 0,636–0,952).

5.4. Алгоритм лечения пациентов с полостным костным дефектом при хроническом остеомиелите длинных трубчатых костей

После анализа результатов одно- и двухэтапного лечения 131 пациента с использованием остеозамещающих биокompозитных материалов мы определили ключевые показатели, на основе которых разработали методику комплексной оценки риска рецидива остеомиелита (КОРРО), которая позволяет определить наиболее рациональную хирургическую тактику для конкретного пациента.

5.4.1 Анализ факторов риска развития рецидива инфекции

Исходя из результатов лечения пациентов одно- и двухэтапным методами (n=131), были определены факторы, которые при статистическом анализе имели статистически значимую связь с риском развития рецидива остеомиелита как после установки биокompозитного материала, так и после установки спейсера на основе ПММА.

Не было выявлено корреляционной зависимости развития рецидива инфекции у данных пациентов от возраста, пола, патогенеза остеомиелита и исследуемых лабораторных показателей воспаления (лейкоциты и СРБ) перед операцией (табл. 5.17). Поэтому данные показатели не использовались для комплексной оценки.

В КОРРО были включены факторы, имеющие прямую статистически значимую связь с развитием рецидива: локализация ($p=0,02$); длительность остеомиелита ($p=0,01$); количество saniрующих операций в анамнезе ($p=0,002$); объем костного дефекта ($p=0,05$); физиологический класс по классификации Cierny – Mader ($p=0,004$). Также были включены два фактора, имеющие связь с развитием рецидива клинически, а не статистически: анатомический тип

остеомиелита по классификации Cierny – Mader ($p=0,09$) и характер возбудителя ($p=0,16$).

Таблица 5.17

Результаты корреляционного анализа влияния различных факторов на рецидив инфекции (метод Спирмена)

Фактор	r_s	p
Возраст	-0,0054	0,95
Пол	-0,01972	0,82
Патогенез	-0,0627	0,48
Лейкоциты перед операцией	0,0485	0,58
СРБ перед операцией	0,0741	0,42
Анатомический тип	0,15	0,09
Возбудитель	0,123	0,16
Локализация	0,205	0,02
Длительность остеомиелита по срокам до и после 5 лет	0,23	0,01
Количество saniрующих операций	0,264	0,002
Объем костного дефекта	0,175	0,05
Физиологический класс	0,18838	0,04

Далее, при помощи многофакторного статистического анализа с использованием метода классификационных деревьев была определена значимость каждого фактора, определены пороговые значения для количественных показателей и суммарного балла КОРРО (табл. 5.18).

Балльная оценка показателей комплексной оценки риска рецидива
остеомиелита (КОРРО)

Признак	Баллы		
	0	1	2
Фактор и доля пациентов с рецидивом остеомиелита			
Локализация	Плечо 7,7% (1 из 13)	Голень 29,6% (24 из 81)	Бедро 43,2% (16 из 37)
Длительность остеомиелита	< 5 лет 24,7% (23 из 93)	> 5 лет 47,4% (18 из 38)	—
Кол-во saniрующих операций	0 8,7% (2 из 23)	1 28% (14 из 50)	>1 43,1% (25 из 58)
Объем костного дефекта, мл	<5 10% (2 из 20)	5–19 28,6% (20 из 70)	≥ 20 46,3% (19 из 41)
Анатомический тип	3 28,7% (33 из 115)	4 50% (8 из 16)	—
Физиологический класс	A 0% (0 из 9)	B 33,6% (41 из 122)	—
Возбудитель	Грам(+) (кроме MRSA и MRSE) 28,2% (29 из 103)	Грам(–) 36,4% (4 из 11) MRSA/MRSE 47,1% (8 из 17)	—

Установлено, что сумма баллов по КОРРО от 0 до 5 относит пациента к группе низкого риска развития рецидива остеомиелита, а более 5 баллов означает высокий риск рецидива (табл. 5.19). При этом установлена статистически значимая прямая умеренной силы связь между оценкой в баллах по КОРРО и развитием рецидива остеомиелита ($r = 0,35, p = 0,004$). Средний балл КОРРО у пациентов группы Iп составил 4 (МКИ 4-5) балла и существенно не отличался от аналогичного показателя группы IIп – 5 (МКИ 4-7) баллов ($p=0,11$). Однако частота рецидивов у пациентов с оценкой >5 баллов была статистически значимо

выше, чем у пациентов с суммарным баллом по КОРРО 0–5 ($p = 0,02$). Таким образом, оценка пациента по КОРРО >5 балла ведет к повышению риска развития рецидива после одно- и двухэтапного лечения остеомиелита в 5,25 раз (ОР 5,25, ДИ 1,149–23,997).

Таблица 5.19

Частота рецидивов остеомиелита у пациентов проспективной части в зависимости от балла КОРРО

Исход	Группа Iп n=26		Группа IIп n=40	
	0–5 баллов	> 5 баллов	0–5 баллов	> 5 баллов
Без рецидива	18 (94,7%)	4 (57,1%)	22 (95,7%)	14 (82,4%)
Рецидив	1 (5,3%)	3 (42,9%)	1 (4,3%)	3 (17,6%)
Всего	19 (100%)	7 (100%)	23 (100%)	17 (100%)

Также выявлено, что у пациентов с суммой 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). Частота развития рецидива при одноэтапном лечении составляла 42,9% и 5,3;% среди пациентов с баллом КОРРО соответственно >5 и ≤ 5 ($p = 0,02$).

При двухэтапном лечении пациентов с суммой баллов по КОРРО > 5 риск развития рецидива остеомиелита возрастал в 4,1 раза в сравнении с больными с суммой баллов по КОРРО ≤ 5 (ОР 4,059, ДИ 0,461–35,714). Частота развития рецидива при двухэтапном лечении составляла 17,6% и 4,3;% среди пациентов с баллом КОРРО соответственно >5 и ≤ 5 ($p = 0,02$) ($p = 0,17$).

Таким образом, для пациентов с суммарным баллом КОРРО ≤ 5 операцией выбора может быть одноэтапная методика с замещением полостного дефекта материалом на основе ТКФ-ГА, импрегнированного антибиотиком. При сумме баллов по КОРРО более 5 целесообразно выбирать двухэтапный метод лечения в связи с меньшим риском развития рецидива остеомиелита.

5.4.2 Алгоритм выбора тактики лечения

На основании полученных в ходе проведенного исследования результатов и практического опыта лечения профильных больных был сформулирован алгоритм выбора тактики лечения (рис. 5.7).



Рисунок 5.7. Алгоритм выбора метода лечения пациентов с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей

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

При поступлении на основании данных анамнеза и результатов клинико-лабораторного обследования проводится подсчет суммарного балла КОРРО.

При сумме баллов от 0 до 5 возможно выполнение одноэтапного хирургического лечения с использованием остеозамещающего материала на основе ТКФ–ГА, импрегнированным антибиотиком.

Выбор антибиотика проводят на основе результатов микробиологического исследования, в случае отсутствия таких данных рекомендовано использовать препараты широкого спектра, к примеру, фосфомицин или комбинацию ванкомицина с препаратом, активным в отношении Грам(-) патогенов.

При суммарном балле КОРРО более 5 предпочтительнее двухэтапное лечение с использованием на первом этапе антимикробного спейсера, а на втором этапе ТКФ–ГА, импрегнированным антибиотиком.

При развитии рецидива инфекции необходимо оценить характер возбудителя, состояние мягких тканей и возможный тип костного дефекта после проведенной остеонекрэктомии. Если выявлен полирезистентный возбудитель, препятствующий проведению адекватной локальной и системной антибиотикотерапии, то следующим этапом проводят мышечную пластику костного полостного дефекта. При сегментарном или суставном дефекте показано выполнение реконструктивно-пластических операций для замещения дефекта кости по Г.А. Илизарову или артродеза с использованием чаще внешних или реже внутренних фиксаторов (блокированный интрамедуллярный остеосинтез с цементным антимикробным покрытием, техника по Маскулет).

При дефектах мягких тканей рекомендована мягкотканная пластика несвободным или свободным лоскутом. Если полостной костный дефект при хроническом остеомиелите сочетается с дефектом мягких тканей, шкалу КОРРО используют для выбора одно- или двухэтапного замещения в сочетании с кожно-фасциальной или мышечной пластикой. Или по возможности проводят лечение только мышечным лоскутом. Если у пораженной конечности нет потенциала для восстановления функции с помощью реконструктивно-пластических операций, то выполняется ампутация. При наличии у больных противопоказаний к хирургическому лечению им назначается супрессивная антибактериальная терапия.

5.5. Резюме

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения пациентов с хроническим остеомиелитом выявил бóльшую эффективность при использовании β -трикальцийфосфата с гидроксиапатитом в сравнении с сульфатом кальция. Частота развития рецидива остеомиелита после одноэтапного лечения составила 15,4% и 37,1%, а после двухэтапного лечения – 10% и 33,3% соответственно у пациентов с использованием ТКФ-ГА и КФ. При этом риск развития рецидива остеомиелита после одноэтапного лечения с заполнением костного дефекта ТКФ-ГА снижался по сравнению с использованием сульфата кальция с тобрамицином (ОР 0,4, ДИ 0,152-1,125), а применение ТКФ-ГА на втором этапе двухэтапного лечения снижало риск развития рецидива остеомиелита в сравнении с сульфатом кальция с тобрамицином (ОР 0,3, ДИ 0,104–0,865). Несмотря на возможную потерю при использовании дренажа около $\frac{1}{4}$ дозы антибиотика, потенциально выделяющегося из локального депо, выявлена тенденция к повышению риска развития рецидива инфекции у пациентов с отсутствием дренажа (ОР 2,5; ДИ 0,54–11,49). Однако у пациентов без дренирования послеоперационной раны, которым остеотрепанационного «окно» закрывали пастой на основе ТКФ-ГА, проблем с заживлением раны в раннем послеоперационном периоде и развитием в последующем рецидивов не было выявлено. Также применение пасты на основе ТКФ-ГА повышало эффективность лечения больных при отсутствии дренажа в 1,3 раза (ОР 1,3; ДИ 1,051–1,573).

Анализ результатов лечения профильных пациентов позволил сформулировать алгоритм выбора тактики лечения с использованием комплексной оценки риска рецидива остеомиелита индивидуально для каждого пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпосылками для планирования настоящего исследования явились высокая частота развития рецидивов инфекции после лечения пациентов с хроническим остеомиелитом, отсутствие доказательной базы для использования того или иного метода лечения с применением различных материалов для заполнения остеомиелитических полостей, а также отсутствие четких рекомендаций по выбору метода лечения, исходя из наличия факторов, влияющих на его эффективность в конкретном клиническом случае (Conterno L.O. et al., 2009; Wang W. et al., 2017; Fernandez G.G. et al., 2018; Xianzhi M. et al., 2018; von Stechow D. et al., 2005; McKee M.D. et al., 2010; Humm G. et al., 2014; Chang W. Et al., 2007; Pincher B. et al., 2019). Все это позволило сформулировать цель работы – улучшить результаты лечения больных хроническим остеомиелитом с полостным дефектом длинных трубчатых костей посредством обоснования и внедрения в клиническую практику дифференцированного подхода к выбору лечебной тактики, для достижения которой были поставлены и решены пять задач.

В ходе решения первой задачи был проведен ретроспективный сравнительный анализ результатов лечения 80 больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей с полостным дефектом. Пациенты были разделены на группы в зависимости от материала, используемого для заполнения костного дефекта на этапе санации. В группе Ір (n=35) применяли сульфат кальция с тобрамицином, в группе Ір-1 (n=45) – костный цемент на основе ПММА. В группе Ір преобладали пациенты с поражением голени ($p=0,003$), а в группе Ір-1 чаще встречалось поражение бедренной кости ($p=0,004$). Несмотря на то, что в обеих группах более чем у половины пациентов остеомиелит был послеоперационным, посттравматический значимо чаще встречался в группе Ір ($p=0,01$), а гематогенный – в группе Ір-1 ($p=0,02$). Доля пациентов, имеющих более двух безуспешных санирующих операций в анамнезе, в группе Ір-1 была в 1,4 раза больше, чем в группе Ір ($p=0,26$). Также в группе

Пр-1 объем дефектов бедренной ($p=0,04$) и большеберцовой ($p=0,006$) костей был значимо больше в сравнении с группой Ip. Это свидетельствует о преимущественном выборе хирургами двухэтапного метода лечения для пациентов с гематогенным остеомиелитом, большими костными дефектами, поражением бедренной кости и более длительным течением патологического процесса. Установлено, что замещение костного дефекта сульфатом кальция с тобрамицином при одно- и двухэтапном лечении в 31,4% и 20% случаев соответственно приводило к длительному (более 7 суток) отделяемому из послеоперационной раны, что значимо ($p<0,05$) отличалось от использования антимикробного спейсера на основе ПММА – 8,9%, повышая риск сохранения длительной экссудации послеоперационной раны в 2,9 раза (ОР 2,9, ДИ 1,06–8,17). Высокая частота данного осложнения при применении сульфата кальция с тобрамицином была также описана рядом авторов в своих исследованиях (Liodaki E. et al., 2016; Ziran B.H. et al., 2006; Humm G. et al., 2014; Zhou C.H. et al., 2020). Купирование инфекции после санации с установкой антимикробного спейсера ПММА было достигнуто в 71,1% случаев, что сопоставимо с данными литературы (Дзюба Г.Г. с соавт., 2013; Xianzhi M et al., 2018). При этом риск рецидива остеомиелита при отсутствии дополнительной импрегнации костного цемента антибиотиком повышался более чем в 2,8 раза (ОР 2,8, ДИ 0,71–11,29).

Выявлено, что вне зависимости от одно- или двухэтапного лечения количество безуспешных saniрующих операций в анамнезе ($r=0,56$ и $p<0,05$) значимо влияет на развитие рецидива при замещении дефекта материалом на основе сульфата кальция с тобрамицином. Эффективность купирования инфекции у пациентов при одно- и двухэтапном лечении была сопоставима и составила соответственно 62,9% и 66,7%. Полученные нами результаты стали причиной поиска альтернативного материала для заполнения полостного костного дефекта при лечении хронического остеомиелита и создания алгоритма выбора тактики хирургического лечения.

Для решения второй задачи диссертационного исследования были выполнены несколько серий экспериментов. На первом этапе был разработан

оригинальный способ моделирования локализованного метафизарного хронического остеомиелита у кролика (патент RU 2622209C1). Наиболее распространенным способом лечения хронического остеомиелита является двухэтапный метод с использованием на первом этапе спейсера на основе полиметилметакрилата с антибиотиком. Однако со временем концентрация антимикробных препаратов, выделяемых из спейсера, снижается, что может приводить к формированию микробной биопленки на его поверхности (Gogia J.S. et al., 2009; El-Husseiny M. et al., 2011). Поэтому на втором этапе в эксперименте *in vitro* мы изучили возможность дополнительной импрегнации фосфомицином костного цемента на основе ПММА с гентамицином. Это позволило продлить антимикробную активность спейсера до нескольких недель и предложить оригинальный способ комплексной эмпирической локальной антибактериальной терапии ортопедических инфекций (патент RU 2641608C2), который в дальнейшем продемонстрировал высокую эффективность в эксперименте на животных.

Далее на разработанной нами оригинальной модели хронического остеомиелита у 76 кроликов проведено экспериментальное сравнительное исследование одно- и двухэтапного лечения с замещением полостного дефекта большеберцовой кости материалом на основе β -трикальций-фосфата с гидроксиапатитом, импрегнированным ванко- или фосфомицином. Клиническое купирование инфекции к моменту окончания эксперимента было достигнуто у всех экспериментальных животных вне зависимости от метода лечения и используемого антибиотика.

Вне зависимости от метода лечения и используемого антибиотика на 45-е сутки после имплантации биodeградирующего материала экспериментальным животным выявлены морфологические признаки продолжающегося активного остеогенеза с частичным замещением гранул ТКФ-ГА вновь образованной костной тканью и формированием непрерывной кортикальной пластинки в области ранее сформированного дефекта. По мнению ряда авторов, при замещении костных дефектов только β -трикальций-фосфатом или сульфатом

кальция из-за быстрой скорости их резорбции на границе регенерирующей кости формируется слой фиброзной ткани, что препятствует восстановлению дефекта (El-Husseiny M.E. et al., 2011; Campana V. et al., 2014). Гидроксиапатит дольше, чем трикальцийфосфат, сохраняется в организме после имплантации (Campana V. et al., 2014), что подтвердилось полученными нами результатами. На 90-е сутки после замещения дефекта в нем морфологически и рентгенологически визуализировались нерезорбируемые частицы материала. На рентгенограммах, несмотря на признаки ассимиляции материала с подлежащей костью, определялись участки рентгеноконтрастного биокомпозита. По данным морфометрии, реакции окружающих тканей на остеозамещающие материалы, импрегнированные ванкомицином и фосфомицином, в исследуемых группах были сопоставимы. В обеих группах к 90-м суткам морфологически сохранялись признаки остеогенеза, что подтверждало выраженную остеокондуктивную активность ТКФ-ГА.

Для решения оставшихся трех задач было проведено проспективное клиническое исследование, включающее 79 профильных пациентов, из них 66 были пролечены с использованием биокомпозитного материала на основе ТКФ-ГА, импрегнированного антибиотиком. Группу Iп составили 26 пациентов, которым проведено одноэтапное лечение с ТКФ-ГА, импрегнированным антибиотиком. Группу IIп составили 40 пациентов, которым проведено двухэтапное лечение ТКФ-ГА, также импрегнированным антибиотиком.

В ходе решения третьей задачи диссертационного исследования было проведено сравнение результатов одно- и двухэтапного лечения пациентов с замещением костного дефекта материалом ТКФ-ГА, импрегнированным антибиотиком, с результатами соответственно одно- и двухэтапного лечения больных ретроспективной части, пролеченных с использованием сульфата кальция с тобрамицином.

Сравниваемые группы ретро- и проспективной частей исследования были сопоставимы по полу, возрасту, этиологии, патогенезу и длительности остеомиелита, количеству предшествующих санирующих операций,

анатомическому типу и физиологическому классу. Существенных различий в количестве лейкоцитов и уровне СРБ как между группами, так и в динамике, до операции и перед выпиской, у изученных пациентов не было выявлено. Также интраоперационные показатели (длительность операции, кровопотеря, размер костного дефекта) между сравниваемыми группами были сопоставимы.

Установлено, что использование материала Osteoset-T при одноэтапном лечении пациентов увеличивало риск развития длительной (более 7 суток) экссудации послеоперационной раны в 2,7 раза в сравнении с ТКФ-ГА (ОР 2,7, ДИ 0,84–8,79), несмотря на то, что активное дренирование применяли значимо чаще у пациентов ретроспективной группы ($p=0,01$). Эффективность купирования инфекции в группах Ip и Ir составила соответственно 84,6% и 62,9% ($p=0,06$). При этом риск развития рецидива остеомиелита после одноэтапного лечения с заполнением костного дефекта ТКФ-ГА снижался по сравнению с использованием сульфата кальция с тобрамицином (ОР 0,4, ДИ 0,152–1,125). Эффективность двухэтапного лечения в группах Iп и Iр составила соответственно 90% и 66,7% ($p=0,03$), а 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).

Для решения четвертой задачи в проспективной части исследования был проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов подгрупп с дренированием (Д) и без дренирования (БД) при одно- и двухэтапном методах лечения. В группе одноэтапного лечения ($n=26$) были сформированы подгруппы I Д ($n=13$) и I БД ($n=13$). На втором этапе двухэтапного лечения ($n=40$) в подгруппу II Д было включено 17 человек с медианой длительности дренирования 3 суток (МКИ 2–4,5), а в подгруппу II БД – 23. В связи с установленными критериями включения пациентов в подгруппы и тем, что хирург заканчивал операцию установкой активного дренажа, когда требовался больший объем хирургического вмешательства, интраоперационные показатели (длительность операции, кровопотеря, размер костного дефекта) в подгруппах Д были значимо выше, чем в подгруппах БД. Статистически значимых различий в частоте

развития рецидива остеомиелита в подгруппах БД и Д не выявлено. Однако несмотря на более благоприятные интраоперационные показатели, у пациентов без дренирования послеоперационной раны была отмечена тенденция к большей частоте развития рецидива инфекции в подгруппах БД в сравнении с подгруппой Д: при одноэтапном 23,1% и 7,7% и двухэтапном 13% и 5,9% методах лечения соответственно.

Исследование содержания ванкомицина в дренажном отделяемом показало, что потери препарата в среднем за 5 суток составляют 23,8% от того количества препарата, которое, по данным научной литературы, может элюировать из костного цемента: около 10% от общей дозы для импрегнации (Zilberman M., Elsner J.J., 2008). Концентрация ванкомицина в дренажном отделяемом в первые сутки после установки спейсера на основе ПММА была в 5–6 раз меньше, чем у пациентов с замещением костного дефекта материалом ReproBone. Несмотря на большую потерю ванкомицина в дренажном отделяемом при замещении костного дефекта материалом ТКФ-ГА, эффективность лечения пациентов в группе без дренирования была ниже. Установлено, что дополнительное закрытие кортикального дефекта длинной трубчатой кости пастой на основе ТКФ-ГА при отсутствии дренирования послеоперационной раны статистически значимо снижало риск рецидива инфекции (ОР 0,8; ДИ 0,64–0,95), и привело к стойкой ремиссии во всех случаях (n=9) использования данной методики.

Для решения пятой задачи исследования проведен комплексный статистический анализ результатов лечения 131 пациента с хроническим остеомиелитом и наличием полостного костного дефекта и определены факторы, влияющие на развитие рецидива остеомиелита, которые следует учитывать при выборе метода лечения данных пациентов. Установлены 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 ($p=0,086$); характер возбудителя ($p=0,162$). На основе данных показателей был разработан метод комплексной оценки риска рецидива остеомиелита (КОРРО): низкий или высокий. Установлено, что сумма баллов по КОРРО от 0 до 5 относит пациента к группе низкого риска развития рецидива остеомиелита, а более 5 баллов определяет высокий риск рецидива. Клиническая апробация предложенного алгоритма в ходе проспективной части исследования показала, что оценка по КОРРО >5 баллов ведет к статистически значимому повышению риска развития рецидива после одно- и двухэтапного лечения остеомиелита в 5,25 раз (ОР 5,25, ДИ 1,149–23,997). При одноэтапном лечении у больных с суммой баллов по КОРРО > 5 риск развития рецидива остеомиелита возрастал в 8,1 раза в сравнении с пациентами с суммарным баллом ≤ 5 (ОР 8,1, ДИ 1,008–65,882). В то же время при двухэтапном лечении пациентов с суммой баллов по КОРРО > 5 риск развития рецидива остеомиелита был менее выраженным в сравнении с пациентами с суммой баллов по КОРРО ≤ 5 (ОР 4,1, ДИ 0,461–35,714). Таким образом, при суммарном балле по КОРРО > 5 методом выбора является двухэтапное лечение с использованием на первом этапе антимикробного спейсера, а на втором этапе – ТКФ-ГА, импрегнированного антибиотиком.

Предложенный в ходе исследования дифференцированный подход к выбору тактики лечения позволил снизить частоту развития рецидива остеомиелита после одноэтапного лечения с 37,1% до 15,4%, а после двухэтапного лечения с 33,3% до 10% у пациентов ретроспективных и проспективных групп соответственно. Полученные результаты лечения профильных больных позволили сформулировать алгоритм выбора тактики лечения с использованием комплексной оценки риска рецидива остеомиелита индивидуально для каждого пациента.

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 спейсера 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 отсутствие 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 СОКРАЩЕНИЙ

АБТ – антибактериальная терапия

АВФ – аппарат внешней фиксации

АМС – антимикробный цементный спейсер

БД – без дренирования

БК – биокомпозитный материал, импрегнированный антибиотиком

Ванко – ванкомицин

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГА – гидроксиапатит

Грам(-) – грамотрицательные микроорганизмы

Грам(+) – грамположительные микроорганизмы

Д – с дренированием

ДИ – доверительный интервал

КК – коэффициент корреляции

КНС – коагулазонегативные стафилококки

КОРРО – комплексная оценка риска рецидива остеомиелита

КЦ-гента – гентамициносодержащий костный цемент

ЛФК – лечебная физическая культура

Me – медиана

МКИ – межквартильный интервал

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОР – относительный риск

ПММА – полиметилметакрилат

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ТКФ – β -трикальций-фосфат

ТКФ-ГА – β -трикальцийфосфат с гидроксиапатитом

УЗИ – ультразвуковое исследование

Фосфо – фосфомицин

ЧКДО – чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез

EBJIS – European Bone & Joint Infection Society

MRS – метициллинрезистентные штаммы

MRSA – метициллинрезистентный *S. aureus*

MRSE – метициллинрезистентный *S. epidermidis*

MSSA – метициллинчувствительный *S. aureus*

MSSE – метициллинчувствительный *S. epidermidis*

OLCN – остеоцитарно-лакунарно-канальцевая сеть

SIRS – синдром системной воспалительной реакции

pH – водородный показатель

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ардашев, И.П. Использование препарата «Коллапан» при остеомиелите позвоночника в эксперименте / И.П. Ардашев, С.В. Черников, И.Ю. Веретельникова [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 2. – С. 44–48.
2. Ахтямов, И.Ф. Костный цемент и локальная антибиотикотерапия в гнойной остеологии / И.Ф. Ахтямов, Г.В. Куропаткин, Э.Б. Гатина [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – №3. – С. 81-87.
3. Ахтямов, И.Ф. Роль аспирационного дренирования при эндопротезировании тазобедренного сустава / И.Ф. Ахтямов, И.И. Кузьмин, О.И. Кузьмин, М.А. Кислицын // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86, № 6. – С. 493-497.
4. Барабаш, А.П. Замещение обширных диафизарных дефектов длинных костей конечностей / А.П. Барабаш, Л.А. Кесов, Ю.А.Барабаш [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 2. – С. 93-99.
5. Божкова, С.А. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, Р.М. Тихилов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 20-31.
6. Божкова, С.А. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов / С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, М.В. Краснова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. –Т. 15, № 2. – С. 115-123.
7. Божкова, С.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы) / С.А. Божкова, А.А. Новокшонова, В.А. Конев // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 3. – С. 92-107.
8. Божкова, С.А. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по

антибактериальной терапии / С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, М.В. Краснова [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 4. – С. 5-15.

9. Борзунов, Д.Ю. Комбинированное применение несвободной костной пластики по Илизарову и техники Masquelet при реабилитации пациентов с приобретенными костными дефектами и ложными суставами / Д.Ю. Борзунов, Д.С. Моховиков, С.Н. Колчин [и др.] // Гений ортопедии. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 532-538.

10. Брико, Н.И. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства. Клинические рекомендации / Сост.: Н.И. Брико, С.А. Божкова [и др.]. – Н. Новгород : Ремедиум Приволжье, 2018. – 72 с.

11. Винклер, Т. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава / Т. Винклер, А. Трамбуш, Н. Ренц [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2016. – № 1. – С. 33-45.

12. Волотовский, П.А. Инфекционные осложнения после остеосинтеза длинных трубчатых костей нижних конечностей: этиология, классификация и диагностика / П.А. Волотовский, А.А. Ситник, А.В. Белецкий // Военная медицина. – 2018. – №1. – С. 83-89.

13. Волотовский, П.А. Лечение инфекционных осложнений после остеосинтеза длинных трубчатых костей нижних конечностей / П.А. Волотовский, А.А. Ситник, А.В. Белецкий // Военная медицина. – 2018. – №3. – С. 21-28.

14. Деркачев, В.С. К вопросу о комплексном лечении хронического посттравматического остеомиелита / В.С. Деркачев, С.А. Алексеев, В.Н. Бордаков [и др.] // Травматология және ортопедия. – 2015. – Т. 3, № 4. – С. 43-44.

15. Дзюба, Г.Г. Опыт использования локальных антибактериальных носителей при лечении хронического гнойного остеомиелита длинных трубчатых костей / Г.Г. Дзюба, С.А. Ерофеев, Д.И. Одарченко // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=9659>

16. Дьячкова, Г.В. Остеомиелитические полости, как форма хронического остеомиелита, с точки зрения рентгеноморфологии / Г.В. Дьячкова, Н.М. Ключин, А.Л. Шастов [и др.] // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 199-206.
17. Зелянин, А.С. Устранение дефектов мягких тканей в коленном суставе свободными реваскуляризированными аутотрансплантатами при хроническом остеомиелите эпиметафиза / А.С. Зелянин, В.В. Филиппов, Н.А. Суворов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2012. – № 1. – С. 82-88.
18. Ключин, Н.М. Остеомиелит. Клинические рекомендации / Н.М. Ключин, Ю.В. Абабков, С.И. Бурнашов [и др.] // [Эл. ресурс]. – 2016. URL: https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteomielit_14120/#part_13
19. Кочиш, А.Ю. Анатомо-клиническое обоснование возможностей пластического замещения остеомиелитических дефектов нижних конечностей осевыми поликомплексами тканей / А.Ю. Кочиш, Л.А. Родоманова, И.В. Козлов // Травматология и ортопедия России. – 2005. – № 3 – С. 75-76.
20. Куляба, Т.А. Лечение инфекционных осложнений после эндопротезирования коленного сустава // Первичное тотальное эндопротезирование коленного сустава / под ред. Куляба Т.А., Корнилова Н.Н. Киев: Основа. – 2019. – С. 425–486.
21. Кутин, А.А. Хирургия остеомиелита: оперативное вмешательство, дополнительные методы терапии: практическое руководство / А.А. Кутин. – Москва: ЛЕНАНД. – 2018. – 304 с.
22. Ливенцов, В.Н. Трудноизлечимая перипротезная инфекция тазобедренного сустава: результаты saniрующих операций / В.Н. Ливенцов, С.А. Божкова, А.Ю. Кочиш [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 88-97.
23. Линник, С.А. Травматический и послеоперационный остеомиелит при сочетанных и множественных повреждениях нижних конечностей / С.А. Линник, Х.Н. Назаров, П.П. Ромашов [и др.] // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2014. – Т. 1, № 185. – С. 99-104.

24. Линник, С.А. Результаты применения разных видов замещения костных полостей при хирургическом лечении больных хроническим остеомиелитом / С.А. Линник, А.Н. Ткаченко, Р.В. Марковиченко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – №7 (ч. 1). – С. 100-105.
25. Мироманов, А.М. Полиморфизм гена TNF- α (G-308A) у больных с гнойно-воспалительными осложнениями при переломах длинных костей конечностей в Забайкальском крае / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, М.В. Трубицын [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 41-45.
26. Мироманов, А.М. Полиморфизм гена интерлейкина-4 у больных с осложненным течением переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, О.Б. Миронова, С.А. Усков [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 60, № 5.3. – С. 434-440.
27. Митрофанов, В.Н. Хирургическое лечение пациентов с хроническим остеомиелитом с применением остеопластических материалов / В.Н. Митрофанов, О.П. Живцов // Вопросы травматологии и ортопедии. – 2012. – №3. – С. 55.
28. Мурылев, В.Ю. Применение спейсеров для лечения глубокой перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов / В.Ю. Мурылев, М.Ю. Холодаев, Я.А. Рукин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – № 3. – С. 18-24.
29. Никитин, Г.Д. Костная и мышечно-костная пластика при лечении хронического остеомиелита и гнойных ложных суставов / Г.Д. Никитин, А.В. Рак, С.А. Линник. – Санкт-Петербург : Русская графика, 2002. – 185 с.
30. Никитин, Г.Д. Хирургическое лечение остеомиелита / Г.Д. Никитин, А.В. Рак, С.А. Линник [и др.]. – Санкт-Петербург : Русская графика, 2000. – 288 с.
31. Овденко А.Г. Внешний остеосинтез при огнестрельных переломах / А.Г. Овденко. – Санкт-Петербург : Искусство России, 2011. – 288 с.
32. Парвизи, Д. Материалы второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции : Пер. с англ. / Д. Парвизи, Т. Герке. – Санкт-Петербург : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2019. – 314 с.

33. Парвизи, Д. Материалы международной согласительной конференции по перипротезной инфекции. Пер. с англ./ Д. Парвизи, Т. Герке. – Санкт-Петербург : РНИИТО им. Р.Р. Вредена, 2014. – 355 с.
34. Резник, Л.Б. Опыт замещения дефектов длинных костей на основе сочетанного применения внеочагового чрескостного остеосинтеза и остеокондуктивных материалов в клинической практике / Л.Б. Резник, Д.Ю. Борзунов, Д.С. Моховиков [и др.] // Политравма. – 2017. – № 2. – С. 16-22.
35. Римашевский, Д.В. Патогенетические особенности лечения хронического остеомиелита / Д.В. Римашевский, И.Ф. Ахтямов, П.Н. Федulichев [и др.] // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, № 5. – С. 628-635.
36. Родоманова, Л.А. Пластическое замещение поверхностных остеомиелитических дефектов стопы и области голеностопного сустава лоскутами с осевым кровоснабжением / Л.А. Родоманова, А.Ю. Кочиш, И.В. Козлов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 2 (Приложение). – С. 130.
37. Самодай, В.Г. Использование микропористых углеродных имплантатов для лечения хронического посттравматического остеомиелита в эксперименте / В.Г. Самодай, Д.С. Колябин, А.К. Борисов [и др.] // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2019. – Т. 37, № 3. – С. 23-26.
38. Самодай, В.Г. Лечение хронического посттравматического остеомиелита с использованием наноуглеродных имплантатов в эксперименте / В.Г. Самодай, Д.С. Колябин, А.К. Борисов [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 59-61.
39. Тихилов, Р.М. Современные тенденции пластики лоскутами с осевым типом кровоснабжения на нижней конечности / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, В.Л. Разоренов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. – № 2. – С. 71-75.
40. Цискарашвили, А.В. Метаболические нарушения костной ткани: малоизвестный аспект ортопедической инфекции / А.В. Цискарашвили, С.С. Родионова, Д.С. Горбатюк [и др.] // Opinion Leader. – 2021. – Т. 3, № 44. – С. 40-48.

41. Цискарашвили, А.В. Биомеханически обоснованный чрескостный остеосинтез в лечении переломов плечевой кости, осложненных хроническим остеомиелитом, и их последствий / А.В. Цискарашвили, Р.Э. Меликова, А.В. Жадин, К.А. Кузьменков // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2020. – Т. 27, № 4. – С. 28-40.
42. Цискарашвили, А.В. Биомеханически обоснованный чрескостный остеосинтез у пациентов с ложными суставами бедренной кости, осложненными хроническим остеомиелитом / А.В. Цискарашвили, А.В. Жадин, К.А. Кузьменков [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 71-78.
43. Чекмазов, И.А. Биокмпозиционные наноструктурированные материалы для замещения дефектов костей при остеомиелите / И.А. Чекмазов, А.Л. Рябов, О.И. Скалозуб [и др.] // Хирургия. – 2013. – № 8. – С. 56-58.
44. Чолахян, А.В. Оптимизация хирургического лечения больных хроническим посттравматическим остеомиелитом / А.В. Чолахян // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5657>.
45. Alvares, P.A. Osteoarticular infections in pediatrics / P.A. Alvares, M.J. Mimica // J. Pediatría. – 2020. – Vol. 96, Suppl. 1, – P. 58-64.
46. Anagnostakos, K. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review / K. Anagnostakos, C. Meyer // Biomed. Res. Int. – 2017. – 2017. – 4657874.
47. Bansal, R. Clinical evaluation of hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate composite graft in the treatment of intrabony periodontal defect: a clinico-radiographic study / R. Bansal, S. Patil, K.K. Chaubey [et al.] // J. Indian Soc. Periodontol. – 2014. – Vol. 18, N 5. – P. 610-617.
48. Bansal, S. Evaluation of hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate mixed with bone marrow aspirate as a bone graft substitute for posterolateral spinal fusion Indian / S. Bansal, V. Chauhan, S. Sharma [et al.] // J. Orthop. – 2009. – Vol. 43, N 3. – P. 234-239.

49. Baptista, M.S. Osteomyelitis / M.S. Baptista, J.P. Tardivo. – 2012. – 190 p. ISBN 978-953-51-6931-4.
50. Bene, N. Factors affecting failure of irrigation and debridement with liner exchange in total knee arthroplasty infection / N. Bene, X. Li, S. Nandi // *Knee*. – 2018. – Vol. 25, N 5. – P. 932-938.
51. Berriós-Torres, S.I. Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017 / S.I. Berriós-Torres, C.A. Umscheid, D.W. Bratzler [et al.] // *JAMA Surg*. – 2017. – Vol. 152, N 8. – P. 784-791.
52. Beuerlein, M.J.S. Calcium sulfates: what is the evidence? / M.J.S. Beuerlein, M.D. McKee // *J. Orthop. Trauma*. – 2010. – Vol. 24. – P. 46-51.
53. Bezstarosti, H. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review / H. Bezstarosti, E.M.M. van Lieshout, L.W. Voskamp [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg*. – 2019. – Vol. 139, N 1. – P. 61-72.
54. Bhatt, R.A. Bone graft substitutes / R.A. Bhatt, T.D. Rozental // *Hand Clin*. – 2012. – Vol. 28. – P. 457-468.
55. Birt, M.C. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. / M.C. Birt, D.W. Anderson, E.B. Toby, J. Wang // *J. Orthop*. – 2017. – Vol. 14. – P. 45-52.
56. Bonneville, P. Early surgical site infection in adult appendicular skeleton trauma surgery: A multicenter prospective series/ P. Bonneville, F. Bonnomet, R. Philippe [et al.] // *Orthop. Traumatol. Surg. Res*. – 2012. – Vol. 98, N 6. – P. 684-689.
57. Bonneville, P. Operative treatment of early infection after internal fixation of limb fractures (exclusive of severe open fractures) / P. Bonneville // *Orthop. Traumatol. Surg. Res*. – 2017. – Vol. 103, N 1. – P. S67-S73.
58. Bose, D. Management of infected nonunion of the long bones by a multidisciplinary team / D. Bose, R. Kugan, D. Stubbs, M. McNally // *Bone Joint J*. – 2015. – Vol. 97, N 6. – P. 814-817.
59. Bozhkova, S. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip / S. Bozhkova, R. Tikhilov, D. Labutin [et al.] // *J. Orthop. Traumatol*. – 2016. – Vol. 17. – P. 369-376.

60. Brause, B.D. Infections with prostheses in bones and joints // Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. / G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin [et al.] // Churchill Livingstone : Elsevier, 2010. – Vol. 1. Part II. Section K. – P. 1469.
61. Brydone, A.S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering / A.S. Brydone, D. Meek, S. Maclaine // Proc. ImechE. – 2010. – Vol. 224, Part H: J. Engineering in Medicine. – P. 1329-1343.
62. Buono, P. Muscular Versus Non-Muscular Free Flaps for Soft Tissue Coverage of Chronic Tibial Osteomyelitis / P. Buono, P. Castus, V. Dubois-Ferrière [et al.] // World J. Plast. Surg. – 2018 – Vol. 7. N 3. – P. 294-300.
63. Calhoun, J.H. Osteomyelitis of the long bones / J.H. Calhoun, M.M. Manring, M. Shirliff // Semin. Plast. Surg. – 2009 – Vol. 23, N 2. – P. 59-72.
64. Campana, V. Bone substitutes in orthopaedic surgery:from basic science to clinical practice / V. Campana, G. Milano, E. Pagano [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2014. – Vol. 25, N 10. – P. 2445-2461.
65. Chang, W. Adult osteomyelitis: debridement versus debridement plus Osteoset T pellets / W. Chang, M. Colangeli, S. Colangeli [et al.] // Acta Orthop. Belg. – 2007. – Vol. 73, N 2. – P. 238-244.
66. Chazono, M. Bone formation and bioresorption after implantation of injectable betatricalcium phosphate granules-hyaluronate complex in rabbit bone defects / M. Chazono, T. Tanaka, H. Komaki [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2004. – Vol. 70, N 4. – P. 542-549.
67. Cierny, G. Adult chronic osteomyelitis / G. Cierny, J.T. Mader // Orthopedics. – 1984. – Vol. 7, N 10. – P. 1557-1564.
68. Conterno, L.O. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults / L.O. Conterno, C.R. da Silva Filho // Cochrane Database Syst. Rev. – 2009. – N 3. – P. 1-30
69. Cook, G.E. Infection in Orthopaedics / G.E. Cook, D.C. Markel, W. Ren [et al.] // J. Orthop. Trauma . – 2015. – Vol. 9, Suppl. 12. – P. 19-23.

70. Dartnell, J. Haematogenous acute and subacute paediatric osteomyelitis: a systematic review of the literature / J. Dartnell, M. Ramachandran, M. Katchburian // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2012. – Vol. 94. – P. 584-595.
71. Dorozhkin, S.V. A detailed history of calcium orthophosphates from 1770s till 1950 / S.V. Dorozhkin // *Mater. Sci. Eng.* – 2013. – Vol. 33. – P. 3085-3110.
72. Drago, L. The World Association against Infection in Orthopaedics and Trauma (WAIOT) procedures for Microbiological Sampling and Processing for Periprosthetic Joint Infections (PJIs) and other Implant-Related Infections / L. Drago, P. Clerici, I. Morelli [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019 – Vol. 8, N 933. – P. 1-16.
73. Dudareva, M. Microbiology of osteomyelitis at the Oxford Bone Infection Unit: MRSA rates falling / M. Dudareva, A. Hotchen, S. Hodgson [et al.] // *Orthop. Proc.* – 2018. – Vol. 100, N-B. – P. 86.
74. El-Husseiny, M. Biodegradable antibiotic delivery systems / M. El-Husseiny, S. Patel, R.J. MacFarlane, F.S. Haddad // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2011. – Vol. 93-B. – P. 151-157.
75. Eliaz, N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications / N. Eliaz, N. Metoki // *Materials.* – 2017. – Vol. 10, N 334. – P. 1-104.
76. Ensing, G.T. Copal bone cement is more effective in preventing biofilm formation than Palacos R-G / G.T. Ensing, J.R. Van Horn, H.C. van der Mei [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2008. – Vol. 466. – P. 1492-1498.
77. Faour, O. The use of bone graft substitutes in large cancellous voids: any specific needs? / O. Faour, R. Dimitriou, C.A. Cousins [et al.] // *Injury.* – 2011. – Vol. 42. – P. 87-90.
78. Ferguson, J.Y. Ceramic biocomposites as biodegradable antibiotic carriers in the treatment of bone infections / J.Y. Ferguson, M. Diefenbeck, M. McNally // *J. Bone Joint Infect.* – 2017. – Vol. 2, N 1. – P. 38-51.
79. Ferguson, J.Y. The use of a biodegradable antibioticloaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195

cases / J.Y. Ferguson, M. Dudareva, N.D. Riley [et al.] // *Bone Joint J.* – 2014. – Vol. 96, N 6. – P. 829-836.

80. Fernandez de Grado, G. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review / G. Fernandez de Grado, L. Keller, Y. Idoux-Gillet [et al.] // *J. Tissue Engineering.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1-18.

81. Foster, A. L. Fracture-related infection: current methods for prevention and treatment / A.L. Foster, T.F. Moriarty, A. Trampuz [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect.* – 2020. – Vol. 66. – P. 1-15.

82. Galois, L. Beta-tricalcium phosphate ceramic as a bone substitute in orthopaedic surgery / L. Galois, D. Mainard, J.P. Delagoutte // *Int. Orthop.* – 2002. – Vol. 26. – P. 109-115.

83. Galois, L. Bone ingrowth into two porous ceramics with different pore sizes: an experimental study / L. Galois, D. Mainard // *Acta Orthop. Belg.* – 2004. – Vol. 70. – P. 598-603.

84. Garzoni, C. Return of the Trojan horse: intracellular phenotype switching and immune evasion by *Staphylococcus aureus* / C. Garzoni, W.L. Kelley // *EMBO Mol. Med.* – 2011. – Vol. 3, N 3. – P. 115-117.

85. Geiger, F. Bone substitute effect on vascularization and bone remodeling after application of phVEGF165 transfected BMSC / F. Geiger, M. Beverungen, H. Lorenz [et al.] // *J. Funct. Biomater.* – 2012. – Vol. 3. – P. 313-326.

86. Gimza, B.D. Mechanisms of Antibiotic Failure During *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis / B.D. Gimza, J.E. Cassat // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12, A. 638085. – P. 1-8. doi: 10.3389/fimmu.2021.638085.

87. Gitelis, S. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant / S. Gitelis, G.T. Brebach // *J. Orthop. Surg.* – 2002. – Vol. 10, N 1. – P. 53-60.

88. Gogia, J.S. Local antibiotic therapy in osteomyelitis / J.S. Gogia, J.P. Meehan, P.E. Di Cesare [et al.] // *Semin. Plast. Surg.* – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 100-107.

89. Gouin, F. Open wedge high tibial osteotomies: calcium-phosphate ceramic spacer versus autologous bone graft / F. Gouin, F. Yaouanc, D. Waast [et al.] // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 96, N 6. – P. 637-645.
90. Gruber, R. Cell-to-cell communication in guided bone regeneration: molecular and cellular mechanisms / R. Gruber, B. Stadlinger, H. Terheyden // *Clin. Oral Implants Res.* – 2017. – Vol. 28, N 9. – P. 1139-1146.
91. Gülabi, D. Treatment of chronic osteomyelitis of the femur with combined technique / D. Gülabi, M. Erdem, G.S. Ceçen // *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. – 2014. – Vol. 25, N 3. – P. 173-178.
92. Heitzmann, L.G. Postoperative Chronic Osteomyelitis in the Long Bones Current Knowledge and Management of the Problem / L.G. Heitzmann, R. Battisti, A.F. Rodrigues [et al.] // *Rev. Bras. Ortop. (Sao Paulo)*. – 2019. – Vol. 54, N 6. – P. 627-635.
93. Hogan, A. Osteomyelitis / A. Hogan, G. H. Volkmar, A. J. Suda // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2013. – Vol. 133, N 9. – P. 1183-1196.
94. Hongri, W. Two stage management of Cierny-Mader type IV chronic osteomyelitis of the long bones / W. Hongri, S. Jie, Y. Xin // *Injury*. – 2017. – Vol. 48, N 2. – P. 511-518.
95. Hotchen, A.J. The BACH classification of long bone osteomyelitis / A.J. Hotchen, M. Dudareva, J.Y. Ferguson [et al.] // *Bone Joint Res.* – 2019. – Vol. 8. – P. 459-468.
96. Hotchen, A.J. The classification of long bone osteomyelitis: a systemic review of the literature / A.J. Hotchen, M.A. McNally, P. Sendi // *J. Bone Jt. Infect.* – 2017. – Vol. 2, N 4. – P. 167-174.
97. Hu, X.H. Treatment of osteomyelitis and soft tissue defects at distal region of leg and foot by pedicled peroneus brevis muscle flaps and reverse island flaps with sural nerve and blood supplying vessels / X.H. Hu, Z. Chen, M. Li [et al.] // *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. – 2013. – Vol. 29, N 2. – P. 173-176.
98. Humm, G. Adjuvant treatment of chronic osteomyelitis of the tibia following exogenous trauma using OSTEOSET-T: a review of 21 patients in a regional trauma

centre / G. Humm, S. Noor, P. Bridgeman [et al.] // *Strategies Trauma Limb. Reconstr.* – 2014. – Vol. 9, N 3. – P. 157-161.

99. Jiang, N. Antibiotic loaded β -tricalcium phosphate/calcium sulfate for antimicrobial potency, prevention and killing efficacy of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* biofilms / N. Jiang, D.H. Dusane, J.R. Brooks [et al.] // *Sci. Rep.* 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 1446. doi: 10.1038/s41598-020-80764-6.

100. Jiang, N. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China / N. Jiang, Y.F. Ma, Y. Jiang [et al.] // *Medicine.* – 2015. – N 42. – P. 1-7

101. Karr, J.C. Lower-Extremity Osteomyelitis Treatment Using Calcium Sulfate/Hydroxyapatite Bone Void Filler with Antibiotics Seven-Year Retrospective Study / J.C. Karr // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 108, N 3. – P. 210-214.

102. Kavanagh, N. Staphylococcal osteomyelitis: Disease progression, treatment challenges, and future directions / N. Kavanagh, E.J. Ryan, A. Widaa [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2018. – Vol. 31, N 2. – P. e00084-17.

103. Khan, S.N. The biology of bone grafting / S.N. Khan, F.P. Cammisa, H.S. Sandhu [et al.] // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2005. – Vol. 13. – P. 77-86.

104. Klemm, K. Gentamicin-PMMA-beads in treating bone and soft tissue infections (author's transl) / K. Klemm // *Zentralbl. Chir.* – 1979. – Vol. 104. – P. 934-942.

105. Kremers, H.M. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009 / H.M. Kremers, M.E. Nwojo, J.E. Ransom [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2015. – Vol. 97, N 10. – P. 837-845.

106. Krishnan, V. Bioglass: a novel biocompatible innovation / V. Krishnan, T. Lakshmi // *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* – 2013. – Vol. 4, N 2. – P. 78-83

107. Lew, D.P. Osteomyelitis / D.P. Lew, F.A. Waldvogel // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 369-379.

108. Lima, A.L. Recommendations for the treatment of osteomyelitis / A.L. Lima, P.R. Oliveira, V.C. Carvalho [et al.] // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 18, N 5. – P. 526-534.

109. Lindfors, N.C. Bioactive glass S53P4 as bone graft substitute in treatment of osteomyelitis / N.C. Lindfors, P. Hyvönen, M. Nyysönen [et al.] // *Bone*. – 2010. – Vol. 47, N 2. – P. 212-218.
110. Liadaki, E. The use of bone graft substitute in hand surgery: a prospective observational study / E. Liadaki, R. Kraemer, P. Mailaender [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, N 24. – P.e3631.
111. Lowenberg, D.W. Newer perspectives in the treatment of chronic osteomyelitis: A preliminary outcome report / D.W. Lowenberg, M. DeBaun, G.A. Suh // *Injury*. – 2019. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 56-61.
112. Ma, X. Epidemiology, microbiology and therapeutic consequences of chronic osteomyelitis in northern China: A retrospective analysis of 255 Patients / X. Ma, S. Han, J. Ma [et al.] // *Sci. Reports*. – 2018. – Vol. 8, N 14895. – P. 1-9.
113. Maffulli, N. The management of osteomyelitis in the adult / N. Maffulli, R. Papalia, B. Zampogna [et al.] // *Surgeon*. – 2016. – Vol. 14, N 6. – P. 345-360.
114. Malat, T.A. The Use of Bioactive Glass S53P4 as Bone Graft Substitute in the Treatment of Chronic Osteomyelitis and Infected Non-Unions - a Retrospective Study of 50 Patients / T.A. Malat, M. Glombitza, J. Dahmen [et al.] // *Z. Orthop. Unfall*. – 2018. – Vol. 156, N 2. – P. 152-159.
115. Malhotra, A. Calcium phosphates and angiogenesis: implications and advances for bone regeneration / A. Malhotra and P. Habibovic // *Trends Biotechnol*. – 2016. – Vol. 34, N 12. – P. 983-992.
116. Marais, L.C. A modified staging system for chronic osteomyelitis / L.C. Marais, N. Ferreira, C. Aldous [et al.] // *J. Orthop*. – 2015. – Vol. 12, N 4. – P. 184-192.
117. Masters, E.A. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy” / E.A. Masters, R.P. Trombetta, K.L. de Mesy Bentley [et al.] // *Bone Research*. – 2019. – Vol. 7, N 20. – P. 1-18.
118. McKee, M.D. A prospective, randomized clinical trial comparing an antibiotic-impregnated bioabsorbable bone substitute with standard antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis and infected nonunion / M.D. McKee,

E. A. Li-Bland, L. M. Wild [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* – 2010. – Vol. 24, N 8. – P. 483-490.

119. Metsemakers, W.J. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group / W.J. Metsemakers, M. Morgenstern, M.A. McNally [et al.] // *Injury.* – 2018. – Vol. 49, N 3. – P. 505-510.

120. Metsemakers, W.J. Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts / W.J. Metsemakers, R. Kuehl, T.F. Moriarty [et al.] // *Injury.* – 2018. – Vol. 49, N 3. – P. 511-522.

121. Meyer, J. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements / J. Meyer, G. Piller, C.A. Spiegel [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2011. – Vol. 93, N 22. – P. 2049-2056.

122. Mohanty, S.P. Use of antibiotic-loaded polymethylmethacrylate beads in the management of musculoskeletal sepsis – a retrospective study / S.P. Mohanty, M.N. Kumar, N.S. Murthy // *J. Orthop. Surg. (Hong Kong).* – 2003. – Vol. 11. – P. 73-79.

123. Morelli, I. Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis / I. Morelli, L. Drago, D.A. George [et al.] // *Injury.* – 2016. – Vol. 47, Suppl. 6. – P. 68-76.

124. Mruk, A.L. Antimicrobial options in the treatment of adult staphylococcal bone and joint infections in an era of drug shortages / A.L. Mruk, K.E. Record // *Orthopedics.* – 2012. – Vol. 35, N 5. – P. 401-407.

125. Nelson, C.L. The current status of material used for depot delivery of drugs / C.L. Nelson // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2004. – Vol. 427. – P. 72-78.

126. Oh, K.J. Comparison of osteoconductivity and absorbability of beta-tricalcium phosphate and hydroxyapatite in clinical scenario of opening wedge high tibial osteotomy / K.J. Oh, Y.B. Ko, S. Jaiswal [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2016. – Vol. 27, N 12. – P. 179.

127. Pande, K.C. Optimal management of chronic osteomyelitis: current perspectives / K.C. Pande // *Orthop. Res. Rev.* – 2015. – Vol. 7. – P. 71-81.

128. Panteli, M. Chronic osteomyelitis: what the surgeon needs to know / M. Panteli, P.V. Giannoudis // *EFORT Open Rev.* – 2016. – Vol. 1, N 5. – P. 128-135.
129. Parkkinen, M. Risk factors for deep infection following plate fixation of proximal tibial fractures / M. Parkkinen, R. Madanat, J. Lindahl [et al.] // *J Bone Joint Surg. Am.* – 2016. – Vol. 98, N 15. – P. 1292-1297.
130. Parsons, B. Surgical management of chronic osteomyelitis // B. Parsons, E. Strauss // *Am. J. Surg.* – 2004. – Vol. 88, Suppl. 1A. – P. 57-66.
131. Pincher, B. A systematic review of the single-stage treatment of chronic osteomyelitis / B. Pincher, C. Fenton, R. Jeyapalan [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2019. – Vol. 14, N 393. – P. 1-8.
132. Poultsides, L.A. The Socioeconomic Impact of Musculoskeletal Infections / L.A. Poultsides, L.L. Liaropoulos, K.N. Malizos // *Bone Joint Surg. Am.* – 2010. – Vol. 92, N 11. – P.e 13.
133. Roberts, T.T. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing / T.T. Roberts, A.J. Rosenbaum // *Organogenesis.* – 2012. – Vol. 8, N 4. – P. 114-124.
134. Rojbani, H. Evaluation of the osteoconductivity of α -tricalcium phosphate, β -tricalcium phosphate, and hydroxyapatite combined with or without simvastatin in rat calvarial defect / H. Rojbani, M. Nyam, K. Ohya [et al.] // *J. Biomed Mater. Res. A.* – 2011. – Vol. 98, N 4. – P. 488-498.
135. Romanò, C.L. A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calciumbased bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis / C. L. Romanò, N. Logoluso, E. Meani [et al.] // *Bone Joint J.* – 2014. – Vol. 96, N 6. – P. 845-850.
136. Romanò, C.L. Bone and joint infections in adults: A comprehensive classification proposal / C.L. Romanò, D. Romanò, N. Logoluso [et al.] // *Eur. Orthop. Traumatol.* – 2011. – Vol. 1, N 6. – P. 207-217.
137. Romanò, C.L. ICS classification system of infected osteosynthesis: Long-term results / C.L. Romanò, I. Morelli, D. Romanò [et al.] // *Injury.* – 2018. – Vol. 49, N 3. – P. 564-569.

138. Romanò, C.L. Il difetto osseo nelle infezioni: proposta di classificazione e opzioni di trattamento / C.L. Romanò, E. Meani // Arch. Ortop. Reumatol. – 2006. – Vol. 117. – P. 14-15.
139. Samuel, S. Practical considerations in the making and use of high-dose antibiotic-loaded bone cement / S. Samuel, R. Ismavel, PRJVC Boopalan [et al.] // Acta. Orthop. Belg. – 2010. – Vol. 76, N 4. – P. 543-545.
140. Sanders, J. Long bone osteomyelitis in adults: fundamental concepts and current techniques / J. Sanders, C. Mauffrey // Orthopedics. – 2013. – Vol. 36, N 5. – P. 368-375.
141. Sener, M. Comparison of various surgical methods in the treatment of implant-related infection / M. Sener, C. Kazimoglu, H. Karapinar [et al.] // Int. Orthop. – 2010. – Vol. 34, N 3. – P. 419-423.
142. Sheehy, S.H. The microbiology of chronic osteomyelitis: prevalence of resistance to common empirical anti-microbial regimens / S.H. Sheehy, B.A. Atkins, P. Bejon [et al.] // J. Inf. Secur. – 2010. – Vol. 60, N 5. – P. 338-343.
143. Shirwaiker, R.A. A Clinical Perspective on Musculoskeletal Infection Treatment Strategies and Challenges / R.A. Shirwaiker, B.D. Springer, M.J. Spangehl [et al.] // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2015. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 44-54.
144. Simpson, A.H. Chronic osteomyelitis. The effect of the extent of surgical resection on infection-free survival / A.H. Simpson, M. Deakin, J.M. Lathan // J. Bone Joint Surg. Br. – 2001. – Vol. 83. – P. 403-407.
145. Slane, J. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin / J. Slane, B. Gietman, M. Squire // J. Orthop. Res. – 2018. – Vol. 36. – P. 1078-1085.
146. Solomin, L. Long Bone Defect Classification: What It Should Be? / L. Solomin and T. Slongo // Bone Rep. Recommendations. – 2016. – Vol. 2, N 1. – P. 1-2.
147. Spellberg, B. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults / B. Spellberg, B.A. Lipsky // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54. – P. 393-407.
148. Spivak, J.M. Use of hydroxyapatite in spine surgery / J.M. Spivak, A. Hasharoni // Eur. Spine J. – 2001. – Vol. 10. – P. 197-204.

149. Tande, A.J. Prosthetic joint infection / A.J. Tande, R. Patel // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 27, N 2. – P. 302-345.
150. Tonino, A.J. Bone Remodeling and Hydroxyapatite Resorption in Coated Primary Hip Prostheses / A.J. Tonino, B.C.H. van der Wal, I.C. Heyligers [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2009. – Vol. 467. – P. 478-484.
151. Torres, J. Bone substitutes / J. Torres, F. Tamimi, M. Alkhraisat [et al.] // *Implant Dentistry – the Most Promising Discipline of Dentistry.* – 2011. – DOI.10.5772/964
152. Urish, K.L. Staphylococcus aureus Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery / K.L. Urish and J.E. Cassat // *Infect. Immun.* – 2020. – Vol. 88, N 7. – e00932-19. doi: 10.1128/IAI.00932-19.
153. Uskoković, V. Osteogenic and Antimicrobial Nanoparticulate Calcium Phosphate and Poly-(D, L-Lactide-co-Glycolide) Powders for the Treatment of Osteomyelitis / V. Uskoković, C. Hoover, M. Vukomanović [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* – 2013. – Vol. 33, N 6. – P. 3362-3373.
154. Van Vugt, T.A.G. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis / T.A.G. Van Vugt, J. Geurts, J.J. Arts // *BioMed Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016, N 6984656. – P. 1-9.
155. Visani, J. Treatment of chronic osteomyelitis with antibiotic-loaded bone void filler systems: an experience with hydroxyapatites calcium-sulfate biomaterials / J. Visani, E.L. Staals, D. Donati // *Acta Orthop. Belg.* – 2018. – Vol. 84, N 1. – P. 25-29.
156. Von Stechow, D. Effectiveness of combination use of antibiotic-loaded PerOssal with spinal surgery in patients with spondylodiscitis / D. Von Stechow, M.A. Rauschmann // *Eur. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 43, N 3. – P. 298-305.
157. Von Stechow, D. Minimizing the surgical approach in patients with spondylitis / D. Von Stechow, D. Scale, M.A. Rauschmann // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – Vol. 439. – P. 61-67.
158. Waldvogel, F.A. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (first of three parts) / F.A. Waldvogel, G. Medoff, M.N. Swartz // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – Vol. 282, N 4. – P. 198-206.

159. Waldvogel, F.A. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (Second of Three Parts) / F.A. Waldvogel, G. Medoff, M.N. Swartz // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – Vol. 282, N 5. – P. 260-266.
160. Waldvogel, F.A. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects (Third of Three Parts) / F.A. Waldvogel, G. Medoff, M.N. Swartz // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – Vol. 282, N 6. – P. 316-322.
161. Walenkamp, G.H. Osteomyelitis treated with gentamicin-PMMA beads: 100 patients followed for 1–12 years / G.H. Walenkamp, L.L. Kleijn, M. de Leeuw // *Acta Orthop. Scand.* – 1998. – Vol. 69, N 5. – P. 518-522.
162. Wang, W. Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review / W. Wang, K.W.K. Yeung // *Bioactive Materials.* – 2017. – Vol. 2, N 4. – P. 224-247.
163. Winkler, H. Allograft Bone as Antibiotic Carrier / H. Winkler, P. Haiden // *J. Bone Joint Infect.* – 2017. – Vol. 2, N 1. – P. 52-62.
164. Winkler, H. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics / H. Winkler, A. Stoiber, K.Kaudela [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2008. – Vol. 90. – P. 1580-1584.
165. Zhang, Y.H. Tumor necrosis factor- α (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways / Y.H. Zhang, A. Heulsmann, M.M. Tondravi [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276, N 1. – P. 563-568.
166. Zhou, C.H. Single-stage treatment of chronic localized tibial osteomyelitis with local debridement and antibiotic-loaded calcium sulfate implantation: a retrospective study of 42 patients / C.H. Zhou, Y. Ren, A. Ali [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2020. – Vol. 15, N 201. – P. 1-10.
167. Zilberman, M. Antibiotic-eluting medical devices for various applications / M. Zilberman, J.J. Elsner // *J. Control. Relat.* – 2008. – Vol. 130. – P. 202-215.
168. Zimmerli, W. Clinical presentation and treatment of orthopaedic implant-associated infection / W. Zimmerli // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 276, N 2. – P. 111-119.

169. Ziran, B.H. Use of calciumbased demineralized bone matrix/allograft for nonunions and posttraumatic reconstruction of the appendicular skeleton / B.H. Ziran, W.R. Smith, S.J. Morgan // J. Trauma. – 2006. – Vol. 63. – P. 1324-1328