

Карагандинский государственный медицинский университет

УДК 616.71-002.2-001-089

На правах рукописи

САГИНОВА ДИНА АЗИМОВНА

Оперативное лечение хронического посттравматического остеомиелита с применением импрегнированного антибиотиком биodeградируемого материала

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание
степени доктора философии (PhD)

Отечественный научный консультант
Тулеубаев Б.Е., д.м.н., профессор,
кафедры хирургических болезней
№2 КГМУ, Казахстан

Зарубежный научный консультант
Reinhard Schnettler, Univ. - Prof. Prof. h.c. Dr.
Dr. med, руководитель клиники Гиссенского и
Марбургского научно-исследовательского
центра травматологии и ортопедии
Университета имени Юстуса фон Либиха,
Германия

Республика Казахстан
Караганда 2018

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1 Микробный пейзаж пациентов с хроническим остеомиелитом	11
1.2 Современные методы диагностики хронического остеомиелита	14
1.3 Антибиотикотерапия и проблема антибиотикорезистентности	18
1.4 Хирургическое лечение хронического остеомиелита	21
1.5 Локальное использование небиodeградируемых и биodeградируемых материалов в лечении хронического остеомиелита	23
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1 Основная характеристика пациентов	30
2.2 Основная характеристика сравниваемых групп	33
2.3 Характеристика методов исследования	36
2.4 Методы статистической обработки полученных данных	40
2.5 Методы оперативного лечения хронического остеомиелита	41
3 СПОСОБ РЕГИСТРАЦИИ И ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ	44
4 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ	51
4.1 Результаты микробного пейзажа пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом	51
4.2 Результаты чувствительности и антибиотикорезистентности возбудителей хронического посттравматического остеомиелита	56
4.3 Лечение пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом с применением биodeградируемого препарата Perossalимпрегнированного антибиотиком	65
4.4 Способ лечения пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом, развившегося после интрамедуллярного остеосинтеза	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	86
ПРИЛОЖЕНИЯ	98

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

ГОСТ 7.32-2001 (изменения от 2006 г.) Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Кодекс РК О здоровье народа и системе здравоохранения
Статья 80. Порядок ввоза лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 мая 2015 года №348 О внесении изменения в приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 ноября 2009 года №697 «Об утверждении Правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований.

Заключение этической комиссии КГМУ № 74 от 12.12.2015 года.

Требования к оформлению диссертаций протокол №8 от 24.03.2016.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Аллографт – трансплантат, выделенный от особи одного генотипа и пересаженный особи другого генотипа в пределах одного вида.

Имплантаты (нем. *Implantat*), имплáнты (англ. *implant*) – класс изделий медицинского назначения, используемых для вживления в организм в роли протезов (заменителей отсутствующих органов человека), либо в качестве идентификатора (например, чип с информацией о домашнем животном, вживляемый под кожу).

Биодеградируемые имплантаты (имплант) – это искусственно разработанные заменители костного трансплантат, а также пластины, винты, пины, сетки, которые используются для выравнивания и фиксации при переломах, остеотомии, артродезах и полностью рассасываются в организме в течение 2-4 лет (в зависимости от области применения).

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

БИОС – блокирующий интрамедуллярный остеосинтез
ДКМ – деминерализованный костный матрикс
ДТП – дорожно-транспортное происшествие
ЗЧМТ – закрытая черепно-мозговая травма
КГМУ – Карагандинский государственный медицинский университет
КГП – коммунальное государственное предприятие
КТ – компьютерная томография
НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии
МОС – металлоостеосинтез
МПК – минимальная подавляющая концентрация
МРТ – магниторезонансная томография
ОЦТО – Областной центр травматологии и ортопедии
ПММА – полиметилметакрилат
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХО – хронический остеомиелит
ХПО – хронический посттравматический остеомиелит
ЭОП – электрооптический преобразователь

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Постоянно растущий травматизм, увеличение количества хирургических вмешательств приводит к увеличению заболеваемости хроническим посттравматическим остеомиелитом. Его частота варьирует от 1-2% до 20% при артропластических операциях и до 55% при лечении III типа открытых переломов [1, 2, 3]. Лечение остеомиелита является большой проблемой в ортопедии как для врача, так и для пациента. Несмотря на применение современных противомикробных препаратов, частота неудовлетворительных результатов при его лечении, достигает 40-50% [4, 5].

Традиционными методами лечения остеомиелита являются системное применение антибиотиков и активная хирургическая обработка очага инфекции. Эффективность каждого метода зависит от многих факторов и имеет свои трудности [6].

Одним из основных принципов терапии остеомиелита является обеспечение высокой концентрации антибиотика в очаге инфекции. Однако из-за того, что хроническая бактериальная инфекция блокирует кровообращение кортикального слоя, эти очаги аваскулярны и проникновение антибактериальных препаратов в них снижено [7]. Недостаточная концентрация антибиотика в ране из-за плохого кровоснабжения очага инфекции приводит к образованию защитной биопленки микроорганизмом и следовательно возникновению антибиотикорезистентности [8, 9]. Чтобы подействовать на такие бактерии, заключенные в биопленку, требуется концентрация антибиотика, превышающая в несколько раз терапевтическую дозу [10]. В таких случаях системная терапия антибиотиками является неэффективной и небезопасной. Поэтому использование только системного введения антибиотика в качестве лечения остеомиелита крайне ограничено.

Из-за нарушенного кровоснабжения пораженной области, а также снижения способности иммунной системы хозяина устранить инфекцию, хирургическое вмешательство почти всегда обязательно. Тщательная хирургическая обработка кости с удалением некроза, свищей и секвестров в очаге хронического остеомиелита является основным и часто первичным фактором в устранении инфекции. Однако из-за наличия затеков и имплантов, на которых часто остаются остатки колоний микроорганизмов, достаточно трудно обеспечить полную очистку раны от инфекции, что в последующем ведет к рецидивам. Кроме этого, после любой некрэсеквестрэктомии в кости остаются дефекты, которые самостоятельно не регенерируют и постоянно поддерживают воспаление [11]. Эти возникшие пространства необходимо обязательно заполнить, чтобы предотвратить колонизацию свободного пространства патогенами. Комплекс мер по заполнению пространства включает в себя местное закрытие с использованием мягких тканей (жировая ткань, кожа, мышечный лоскут, васкуляризированные свободные лоскуты, большой сальник и т.д.), аутокость и костные и синтетические аллотрансплантаты [7, с. 101; 12, 13]. Применение данных методов является травматичным и лишь закрывает

дефект костной ткани, не обеспечивая антибактериального действия в очаге инфекции, тогда как оптимальное лечение хронического остеомиелита должно стабилизировать перелом, способствовать биологическому восстановлению костных дефектов и уничтожить бактериальную инфекцию.

На основании всего вышеизложенного можно утверждать, что системная антибактериальная терапия не обеспечивает необходимую концентрацию антибиотика в очаге инфекции, а тщательная хирургическая обработка не может полностью удалить все микробные штаммы, что говорит о необходимости использования дополнительно локального транспорта антибиотика. Хирургическое лечение хронического остеомиелита радикально изменилось в последние десятилетия. Развитие новых технологий, в том числе малоинвазивных методов лечения, и внедрение их в современную медицину позволяет пересмотреть концепцию лечения. В связи с чем, в последнее время, все больше внимания уделяют материалам, которые могут использоваться не только для восстановления дефекта костной ткани, но и обеспечивать доставку антибактериального средства в очаг поражения. Вышесказанное подтверждает актуальность и перспективность данной темы для дальнейших научных изысканий в этом направлении.

Цель исследования

Изучение эффективности применения биodeградируемого материала «Perossal», импрегнированного антибиотиком, при оперативном лечении пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом.

Задачи исследования:

1) оценить микробный спектр и антибиотикочувствительность возбудителей в очаге инфекции у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом;

2) разработать автоматизированную информационную систему регистрации данных пациентов с хроническим остеомиелитом для повышения эффективности мониторинга и прогнозирования изменений видового состава и чувствительности микрофлоры к антибиотикам;

3) сравнить клиническую эффективность применения биodeградируемого препарата «Perossal», импрегнированного антибиотиком, с традиционным методом лечения хронического посттравматического остеомиелита;

4) разработать малоинвазивный способ интрамедуллярного введения препарата «Perossal» на всю длину костно-мозгового канала пациентам с хроническим интрамедуллярным остеомиелитом.

Научная новизна

Впервые в сравнительном исследовании подтверждена клиническая эффективность применения импрегнированного антибиотиком биodeградируемого препарата «Perossal» при лечении хронического остеомиелита длинных трубчатых костей.

Разработан новый малоинвазивный способ лечения хронического остеомиелита с внутрикостным иссечением очага поражения и применением

биodeградируемого препарата «Perossal», импрегнированного антибиотиком (Приложение А).

На основании анализа результатов проведенного исследования разработана новая автоматизированная информационная система регистрации данных пациентов с хроническим остеомиелитом. Получено свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права № 1622 от 23.05.2018 «Способ регистрации и оценки лечения пациентов с хроническим остеомиелитом» (Приложение Б).

Основные положения, выносимые на защиту:

1) в микробном спектре очагов хронического посттравматического остеомиелита преобладают Гр(+) бактерии семейства *Staphylococcaceae*, но в динамике отмечается рост удельного веса Гр(-) бактерий. Грамотрицательная флора пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом характеризуется преобладанием штаммов резистентных к антибактериальных препаратам группы пенициллинов и цефалоспоринов 1-2 поколения;

2) применение автоматизированной информационной системы регистрации пациентов с хроническим остеомиелитом позволяет оптимизировать мониторинг и анализ результатов на всех этапах стационарного и амбулаторного лечения;

3) применение биodeградируемого препарата «Perossal», импрегнированного антибиотиком, позволяет снизить частоту раневых осложнений, количество рецидивов заболевания и сократить сроки госпитализации;

4) разработанный малоинвазивный способ лечения хронического остеомиелита с поражением интрамедуллярного канала позволяет провести хирургическую санацию и осуществить введение биodeградируемого препарата, импрегнированного антибиотиком на всей протяженности костно-мозгового канала.

Практическая значимость:

1) внедрение разработанной автоматизированной информационной программы «Система регистрации пациентов с хроническим остеомиелитом» позволит повысить эффективность учета данных пациента, проводить статистическую обработку и анализ ближайших и отдаленных результатов лечения, отслеживать и прогнозировать изменение микробного спектра и его чувствительности к антибактериальным препаратам в стационаре, обосновать выбор антибиотика в каждом конкретном случае. Система регистрации создана на базе программы 1С-предприятие (8.3 версии), которая имеется в каждом медицинском учреждении, что делает ее универсальной, несложной в использовании и позволяет использовать ее в любой медицинской организации;

2) внедрение оперативного лечения хронического остеомиелита с применением биodeградируемого препарата «Perossal» импрегнированного антибиотиком позволяет устранить дефект костной ткани с одновременным локальным введением антибиотиков согласно антибиотикочувствительности пациента для предотвращения развития раневой инфекции и рецидива;

3) применение предлагаемого малоинвазивного способа лечения хронического остеомиелита, развившегося после интрамедуллярного остеосинтеза, позволяет интрамедуллярно удалять пораженные участки и вводить биodeградируемый препарат с антибиотиком на всю протяженность костно-мозгового канала длинных трубчатых костей, что снижает инвазивность операции.

Внедрение в практику

По результатам работы получена приоритетная справка на заявление о выдаче патента Республики Казахстан на изобретение «Малоинвазивный способ лечения хронического посттравматического остеомиелита длинных трубчатых костей с поражением костно-мозгового канала у пациентов с несрастающимися и слабосрастающимися переломами» (Приложение А).

Получены 2 свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского права (Приложение Б).

Оформлены: 1 акт внедрения в учебный процесс в виде семинара для резидентов по специальности «Травматология и ортопедия» на тему: Комплексное лечение хронического остеомиелита.

Оформлены 3 акта внедрения в клиническую практику: «Замещение костных полостей при лечении хронического остеомиелита заполнителем костной ткани Perossal», «Малоинвазивный способ лечения хронического посттравматического остеомиелита длинных трубчатых костей с поражением костно-мозгового канала», «Способ регистрации и оценки лечения пациентов с хроническим остеомиелитом» (Приложение В).

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами

На основании результатов диссертационной работы разработан новый научный проект на который получен грант МОН РК №AP05133674 «Разработка и применение импрегнированного антибиотиком аллогraftа, заготовленного по Марбургской системе костного банка для лечения остеомиелита».

Личный вклад автора

Проведен анализ и статистическая обработка бактериологического исследования и антибиотикограмм у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом, находящихся на стационарном лечении ОЦТО им.проф. Х.Ж. Макажанова в 2015-2017 гг.

Разработана автоматизированная компьютерная система на базе программы 1С, позволяющая регистрировать клинические и лабораторно-инструментальные данные пациентов с хроническим остеомиелитом.

Разработана комплексная шкала оценки лечения пациента с хроническим остеомиелитом.

Принимала участие в лечении пациентов гнойного отделения ОЦТО им. Х.Ж. Макажанова на период сбора клинического материала.

Совместно с руководителем и зав. гнойного отделения ОЦТО им Х.Ж. Макажанова внедрены методы комплексного лечения хронического посттравматического остеомиелита с использованием биodeградируемого препарата «Perossal».

Весь материал систематизирован, документирован и оформлен в виде диссертации лично автором.

Апробация работы

Основные положения диссертации докладывались на заседании кафедры «Общей хирургии и травматологии» и на заседании научно-экспертной комиссии «Хирургических дисциплин» Карагандинского государственного медицинского университета.

Результаты научно-исследовательской работы обсуждались на международной научно-практической конференции «Передовые технологии в травматологии и ортопедии», посвященной 100-летию профессора Х.Ж. Макажанова (г. Караганда, 2015); XII международной научной конференции «Актуальные научные исследования в современном мире» (г. Переяслав-Хмельницкий, Украина, 2016); международной научно-практической конференции «Инновационные технологии диагностики и лечения в травматологии и ортопедии» (г. Астана, 2016); международной конференции молодых ученых «Мир науки и молодёжь: новые пути развития» (г. Караганда, 2016); международном конгрессе «European orthopaedic reseach society, 24th meeting» (г. Болонья, Италия, 2016); международной конференции молодых ученых Северо-Западного федерального округа (г. Санкт-Петербург, Россия, 2017); международном конгрессе «18th European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology» (г. Вена, Австрия 2017); международном конгрессе «European orthopaedic reseach society, 25th meeting» (г. Мюнхен, Германия, 2017); международном конгрессе (г. Грац, Австрия, 2017); республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии на современном этапе» (г. Шымкент, 2017); международном конгрессе «European Wound Management Association» (г. Краков, Польша, 2018); международном конгрессе «19th European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology» (г. Барселона, Испания, 2018).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 18 научных работ, из них: 3 в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 2 свидетельства о государственной регистрации прав на предмет авторского права; 1 публикация в международном научном издании, входящей в информационную базу Scopus, 12 в сборниках международных зарубежных конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка использованных источников, представленного 151 трудами, из них 46 - на русском языке и 105 – на иностранном. Текст изложен на 108 страницах компьютерного набора с приложениями на 11 страницах, иллюстрирована таблицами, рисунками.

1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Хронический остеомиелит (ХО) – это длительно протекающий воспалительный процесс костного мозга, сопровождающийся деструкцией костной ткани, за счет воздействия патогенных микроорганизмов. Постоянно возрастающее количество травм в результате дорожно-транспортных происшествий, а также увеличение хирургической активности, в том числе и увеличение количества артропластических операций, приводят к прогрессированию заболеваемости хроническим остеомиелитом [14, 15, 16].

Трудности в лечении хронического остеомиелита возникают из-за образования биопленки – способа жизни патогенов, который позволяет им оказывать сопротивление иммунологической защите и противомикробным веществам, а также из-за наличия костных дефектов, возникающих в результате самой болезни и при хирургическом вмешательстве. Лечение таких пациентов требует нескольких дорогостоящих операций с длительными периодами инвалидности и ухудшения состояния пациентов, иногда делая терапию хуже, чем сама болезнь.

1.1 Микробный пейзаж пациентов с хроническим остеомиелитом

Хронический остеомиелит обычно представляет собой рецидивирующее или интермиттирующее заболевание, скрытые периоды которого могут длиться десятилетиями и даже описаны случаи, при которых латентный период продолжался в течение 80 лет [7, с. 101]. Заражение может происходить гематогенным путем, прямой контаминацией или обсеменением с воздуха. Чаще всего встречается хронический посттравматический остеомиелит, что обусловлено не только наличием открытого перелома, но и возникновением инфекции, в результате имплантации металлофиксаторов. Поэтому, в последнее время, чаще говорят об имплант-ассоциированной инфекции [17].

Патофизиология хронического остеомиелита – многофакторная проблема, связанная с распространением бактерий и особенностями физиологии хозяина. Наличие инородных тел и некротических костных масс провоцирует распространение инфекции, а факторы пациентов, включая ожирение, курение, системные заболевания (диабет и заболевания периферических сосудов) отвечают за ухудшение иммунного ответа организма хозяина на инфекцию [18].

Трудность лечения остеомиелита связано с образованием микроорганизмами биопленочных структур, которые трудно поддаются терапии антибактериальными препаратами. Большинство неудач возникают из-за традиционных представлений о противомикробном лечении, касающихся свободно плавающих бактерий. В ортопедических инфекциях самые упрямые противники – это не знакомые патогены, а их фенотипически разные сидячие формы, встроенные во внеклеточный матрикс, так называемый, гликокаликс [19]. Условия, которые вызывают снижение роста, такие как, ограничение

питательных веществ или наличие токсичных веществ (антибиотиков), способствуют образованию биопленок. Поверхность неваскуляризированной кости и в конечном итоге импланты выступают в качестве субстрата для прикрепления бактерий и образования биопленок. Бактерии, в основном, стафилококки, стрептококки, псевдоманады, а также ассоциации энтеробактер и др. [20, 21, 22] способны связываться с поврежденной тканью и имплантированным материалом с немедленным образованием биопленок, которые могут считаться зрелыми через несколько дней. Соприкоснувшись с костью или с имплантом, бактерии имеют различные механизмы для адгезии клетка-клетка и клетка-имплант. При этом бактерии становятся малоподвижными, уменьшается скорость обмена веществ, они начинают производить биопленку, которая защищает их от противомикробных препаратов, опсонизации и фагоцитоза. Вложенные в биопленку бактерии требуют гораздо более высоких концентраций антибиотиков для элиминации, чем их обычные формы, а это приводит к необходимости применения дозы препарата, превышающей в несколько раз допустимую. Было предположено несколько гипотез такого поведения. Противомикробные молекулы должны диффундировать через матрицу биопленки, чтобы инактивировать клетки в оболочке. Внеклеточные полимерные вещества, составляющие эту матрицу, представляют собой диффузионный барьер для этих молекул, влияя либо на скорость переноса молекулы на внутреннюю часть биопленки, либо на реакцию антимикробного материала внутри материала матрицы [23].

Среди патогенных микроорганизмов *Staphylococcus aureus* (далее *S. aureus*), безусловно, самый распространённый. Этот микроорганизм вырабатывает ряд внеклеточных и клеточных факторов, которые способствуют его высокой вирулентности. Способность данного микроорганизма связываться с поврежденной тканью и имплантированным материалом с немедленным образованием биопленок считается решающим фактором для ранней колонизации тканей хозяина и имплантов. На своей поверхности *S. aureus* вырабатывает несколько адгезинов (MSCRAMM, микробные поверхностные компоненты, распознающие клейкую матрицу молекулы), каждый из которых специфически взаимодействует с одним белковым компонентом хозяина, таким как, фибриноген, фибронектин, коллаген и др. Второй набор факторов способствует уклонению от защиты хозяина (белок А, некоторые токсины, капсульные полисахариды). Третий набор способствует вторжению или проникновению в ткани специфически атакующих клетки-хозяина (экзотоксины) или разрушающие компоненты внеклеточного матрикса (различные гидролазы). Также доказано, что *S. aureus* может оставаться жизнеспособным внутри остеообластов в течение не менее 8 часов [24]. Способность *S. aureus* находиться внутриклеточно объясняет стойкость костной инфекции к антибактериальной терапии [25].

Микробиологический состав флоры за последнее время претерпел некоторые изменения. В настоящее время, видовой состав штаммов отличается между собой в исследованиях зарубежных источников [26, 27]. По данным

казахстанских ученых при раневом остеомиелите преобладают кокки (54,1%), на втором месте стоят НФГОБ (25,2%), на третьем – условно патогенные энтеробактерии, при этом преобладала монокультура [28, 29, 30]. По данным другого исследования отмечался рост ассоциаций в 65,6% случаев [13, с. 11]. К сожалению, большой разброс показателей и малое количество литературных источников говорит о недостаточной изученности этой проблемы в Казахстане. Вследствие чего невозможно сравнить наши данные с мировой статистикой.

До того, как впервые начали применять антибиотики, смертность от бактериального остеомиелита составляла 50%, в основном из-за развития сепсиса с метастатическими абсцессами. Хотя антимикробные препараты резко изменили прогноз острой гематогенной формы, хронический посттравматический остеомиелит остается сложной медицинской проблемой. Несмотря на появление на рынке новых современных антибиотиков, ХПО остается трудно поддающимся консервативному лечению заболеванием [31].

Для проведения рациональной антибиотикотерапии, все больше авторов считают необходимым знать эпидемиологическую ситуацию, сложившуюся в конкретном лечебном учреждении. Одинаковые отделения разных стационаров в одном городе показывают различие в распределении микробных штаммов [1, с.372; 26, с.77; 32; 33]. При бактериологическом исследовании основными возбудителями остеомиелита, согласно данным литературных источников являются *S. aureus* и коагулазонегативные стафилококки [34-37]. Далее идут *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* и стрептококки [2, с. 38]. При этом в процентном соотношении происходит постепенное смещение роста в сторону грамотрицательных бактерий, таких как, *P. Aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*. На наш взгляд, это связано с увеличением количества ортопедических операций с использованием имплантов, а также ростом числа травм с открытыми переломами [39]. Кроме этого, к возбудителям остеомиелита среди грамотрицательных бактерий относится и *K. pneumoniae*, *E. Coli* и др. При этом, как правило, в 87,5% случаев это моноинфекция [40]. Однако ряд авторов отмечают в своих работах наметившиеся тенденции к увеличению ассоциаций микроорганизмов, которые достигали 32,3% случаев [2, с. 40]. В.И. Петухов с соавторами установил, что основными возбудителями посттравматического остеомиелита в 66% случаев являются стафилококки (коагулазонегативные), в 15% – *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные палочки с псевдоманадами [26, с. 78]. В других исследованиях в 53% случаев из всех изолированных штаммов определяли стафилококк, из которых в 80% проб высевали именно золотистый стафилококк [41, 42]. Остеомиелиты, ассоциированные с имплантами, в 90% случаев вызваны *S. epidermidis* и *S. aureus*. В последнее время неуклонен рост MRSA и MRSE от 25,5 до 50,9%, что отмечается в ряде работ [2, с. 30; 26, с. 78; 37, с. 15].

E. cloacae при хроническом остеомиелите выявляют в 5% случаев. Трудность лечения пациентов с *E. cloacae* связано с их устойчивостью не только к антибактериальным препаратам, но и к дезинфицирующим средствам. *E. cloacae* способно быстро распространяться, формируя биопленку, при этом

био пленкообразующая способность ассоциаций *E. Cloacae* с *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* намного выше, чем у чистых культур [3, с. 567; 22, с. 115]. Анаэробные бактерии – *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *P. acnes* и *Clostridium spp.* – получили все большее признание в бактериологии остеомиелита, хотя до сих пор неизвестна точная распространенность анаэробов при этом заболевании. Диабетическая инфекция стопы чаще бывает вызвана полимикробной инфекцией с грамотрицательными и грамположительными бактериями, как аэробной, так и анаэробной [43]. Практически любой микроорганизм может вызвать остеомиелит. Например, у пациентов с ослабленным иммунитетом были высеяны такие патогены, как *Bartonella henselae*, *Aspergillus spp.*, *Mycobacterium avium complex* или *Candida albicans* [37, с. 15].

В связи с вышеизложенным можно сделать следующее заключение, что несмотря на изученность этиологического аспекта хронического остеомиелита, в последнее время, отмечаются изменения в процентном соотношении микробного биоценоза, вызывающих остеомиелит, что связано с изменением характера повреждений, ростом тяжелых травм и хирургической активности. Увеличение био пленкообразующих организмов, а также наличие микробных ассоциаций усложняют назначение адекватной антибиотикотерапии и все чаще приводит к антибиотикорезистентности бактерий. Отсутствие современных работ при анализе отечественной и зарубежной литературы по изучению изменений микробного спектра в Казахстане, также указывает на актуальность данной проблемы.

Наличие работ, в которых показана разность соотношений микробного биоценоза и антибиотикочувствительности в разных стационарах в пределах одного города (или в разных городах в пределах одной страны), говорит о необходимости проводить анализ изменений бактериологического и антибактериального спектра в каждом стационаре индивидуально.

1.2 Современные методы диагностики хронического остеомиелита

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

При остеомиелите любого вида наиболее важным шагом является изучение микробных штаммов, для определения соответствующей противомикробной терапии. В связи с этим, бактериологический метод исследования относят к «золотому стандарту» диагностики костной инфекции [36, с. 173]. При гематогенном остеомиелите возможно выделить культуры микроорганизмов путем бактериологического посева крови, однако при других

видах остеомиелита наиболее точной диагностикой считается, когда произведен бактериологический анализ биоптата кости, который берется непосредственно с очага инфекции [44]. Биопсия кости является инвазивным методом и должна в большинстве случаев проходить под региональным или общим наркозом, но недооценивать ее значение нельзя. Материал, взятый из открытого свищевого хода, может привести к вводящим в заблуждение результатам, поскольку изоляты будут включать непатогенные микроорганизмы. Maskowiack в ретроспективном анализе сорока пациентов еще в 1978 году продемонстрировал низкое положительное прогностическое значение мазков, взятых со свищевого хода. Только 44% случаев мазков из мягких тканей содержали тот же патоген, что и в образцах кости, взятых во время операции [7, с. 103]. Результаты данного исследования показали, что мазки из отделяемого свищевого хода не дают полной картины о микробном агенте, в отличие от образцов, взятых во время операции. При имплант-ассоциируемых инфекциях для максимальной диагностической точности образцы должны быть получены из пяти мест, расположенных глубоко в тканях вокруг имплантата [45]. Ряд авторов советуют брать мазок с нескольких мест, в том числе, свищей, гнойного содержимого, кости и т.д, так как возможно определение абсолютно разных инфекций, которые необходимо учесть при лечении [46]. Гистологическое исследование, полученное во время биопсии или операции, также имеет большое значение, поскольку наличие нейтрофилов в значительном количестве, которые определяются в гистологических мазках, указывают на инфекцию. Наличие более пяти нейтрофилов на стекле вокруг очага указывает на инфекцию с чувствительностью 43-84% и специфичностью 93-97% [47].

Стоит отметить, что до 20% случаев бактериологический анализ может быть отрицательным [48]. Однако это не говорит об отсутствии инфекции, так как бактерии, сохраняющиеся в биопленках, часто упускаются из виду, когда диагноз основан на стандартных методах исследования микробиологической культуры. В большинстве случаев повторные анализы или использование более специфичных тестов позволяют выявить наличие возбудителя. Рекомендуются культивирование микробиологических образцов в течение как минимум 5 дней, однако ряд исследований показал, что 73,6% инфекций были обнаружены через 7 дней, а остальные обнаруживались в течение второй недели инкубации [49]. Последующие исследования с использованием специализированных методов, в том числе, ультразвука, для удаления адгезивных бактерий и прямого обнаружения с использованием различных форм микроскопии подтвердили, что бактерии присутствуют во многих негативных по культуре случаях. Это говорит о том, что по крайней мере некоторые случаи, которые считались асептическим воспалением, основанные на неспособности выделить бактерии, могли иметь инфекционную этиологию. Хотелось бы отметить, что наличие бактерий внутри клеток-хозяев, включая остеобласты, могут также способствовать ложноотрицательной культуре.

В настоящее время нет лабораторных специфических диагностических

критериев или биомаркеров по которым можно было бы идентифицировать остеомиелит [50]. В общем анализе крови основными показателями, на которые обращают внимание, являются лейкоциты и скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Однако количество лейкоцитов не является надежным показателем и может быть в пределах нормы, даже если присутствует инфекция. СОЭ в большинстве случаев имеет повышенный показатель, но его кинетика слишком медленна для наблюдения динамики остеомиелита [36, с. 175]. Кроме этого, в ближайшем послеоперационном периоде данный анализ бесполезен, так как он может быть повышен в течении двух недель после операции [34, с. 50]. В биохимическом анализе часто определяют концентрацию С-реактивного белка (СРБ). Концентрация СРБ увеличивается в течение нескольких часов и возвращается к норме в течение недели после начала лечения в большинстве случаев. Однако, концентрация С-реактивного белка увеличивается в ответ на любую инфекцию, также, как и СОЭ может быть выше и при любых других воспалительных процессах. В своем исследовании В.Fink с соавторами при анализе С-реактивного белка отмечает, что у некоторых пациентов из группы безинфекционного процесса уровень С-реактивного белка был также повышен, как и у пациентов, у которых была идентифицирована костная инфекция, что говорит о том, что повышение С-реактивного белка может отражать патологию и в другом месте [51]. Концентрации кальция, фосфата и щелочной фосфатазы можно использовать для дифференциальной диагностики остеомиелита. Данные показатели остаются в пределах нормы при остеомиелите, в отличие от метастатического или некоторых метаболических заболеваний кости. В последнее время все больше внимания уделяется описанию локального и системного высвобождения различных медиаторов, в том числе и определению цитокинов и антител при остром и хроническом остеомиелите, однако данные исследования не получили широкого распространения [52-55].

Метод ультразвукового исследования (УЗИ) не является специфичным для диагностики остеомиелита. Ультразвук может быть полезен для идентификации гематомы (флегмоны) в раннем послеоперационном периоде или рецидивах инфекции. Кроме этого УЗИ может диагностировать выпоты или синовиальное утолщение в суставах. При необходимости под контролем УЗИ можно провести пункцию сустава, и отправить образцы на гистологию и микробиологию [56].

Плоскостная рентгенография является первым шагом в инструментальной диагностике остеомиелита, потому что она может помочь в предположении диагноза, исключить другую патологию или даст подсказки для определения других патологических состояний [34, с. 49; 36, с. 175]. Потеря трабекулярности кости, утолщение надкостницы, корковые вдавления (изъязвления), вовлечение костномозгового канала и локальная (фокусная) остеопения являются основными признаками остеомиелита на стандартных рентгенограммах. Следует отметить, что эти проявления, несмотря на первичность возникновения, все же не являются ранними рентгенпризнаками, так как они возникают спустя 10-21 день после начала инфекционного

процесса. Поэтому рентгенография не является специфичным методом исследования для выявления начальных признаков инфекции. Для того, чтобы изменения были заметны на гладких пленках, плотность кости должна быть уменьшена примерно от 30 до 50%, что говорит о том, что процесс протекает уже длительное время [56, с. 86]. В серии снимков 104 пациентов, у которых в анамнезе ранее была операция или перелом, секвестрация была единственной надежной находкой активной костной инфекции на гладкой пленке [57]. Эти фрагменты девитализованной кости появляются рано, как изолированные костные сегменты с повышенной плотностью и демаркированы от преимущественно остеопенической кости хозяина, поэтому очень важно, сравнивать между собой старые и новые рентгенограммы. Метод рентгенографии представляет собой основное исследование, которое может поддержать клиническое подозрение на наличие костной инфекции, очертить ее анатомическую локализацию и помогает в выборе и интерпретации методов визуализации второй линии.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) являются полезным дополнением к обычным рентгенограммам при хроническом остеомиелите [57, с. 1194]. Компьютерная томография превосходит МРТ при выявлении кортикальных и медуллярных секвестров и идентифицирует даже малые девитализированные костные фрагменты [58]. Кроме того, КТ точно демонстрирует внутрикостные свищевые ходы и кортикальные дефекты. Контрастное разрешение мягкой ткани уступает МРТ, но позволяет разграничить абсцессы после внутривенного применения йодированного рентген позитивного вещества. Поскольку удаление свищей, некротизированной ткани и секвестров – это основные цели хирургического лечения, то КТ имеет важное значение для подготовки и планирования к операции. КТ и МРТ обладают превосходной мощностью разрешения и могут выявить разрушение мозгового вещества, а также периостальную реакцию, разрушение кортикального слоя, суставные повреждения и участие мягких тканей, даже если обычные рентгенограммы являются нормальными. Введение контраста в свищевой ход при дальнейшей 3D визуализации позволяет понять пространственное расположение свищевого хода, а значит правильно спланировать доступы, ход вмешательства и добиться максимальной санации очага. К недостаткам КТ и МРТ можно отнести малоинформативность при наличии металлофиксаторов, которые не позволяют добиться четкой визуализации. В настоящее время эта проблема находит свое решение и уже выпускаются томографы с системой подавления бликов металла во время исследования.

Сцинтиграфия – метод ядерной медицины, при котором получается двумерное изображение путём определения испускаемого излучения радиоизотопов, введенных в организм. Сцинтиграфия считается одним из чувствительных методов и позволяет увидеть изменения в костной ткани, которых не видно на рентгенограммах за счет разной способности поглощения изотопа различными участками. Опубликованные наблюдения сообщили о

чувствительности от 38 до 68% для данного метода. В последнее время появились изыскания об позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТФ), которая, по некоторым данным, позволяет в 92% случаев обнаружить остеомиелит. Применение ПЭТФ в сочетании с компьютерной томографией особенно перспективно для выявления повреждений и сопутствующей воспалительной или инфекционной активности [59, 60]. Однако данный вид исследования является дорогостоящим и не позволяет его использовать для ранней диагностики.

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

1.3 Антибиотикотерапия и проблема антибиотикорезистентности

Наряду с хирургическим вмешательством противомикробная терапия играет большую роль в лечении остеомиелита. Проблема рациональной антибиотикотерапии носит не только медицинский, но и экономический характер, что связано с большими финансовыми затратами на лечение пациентов с хроническим остеомиелитом [61-63]. Одним из основных принципов терапии остеомиелита является обеспечение высокой концентрации антибиотика в очаге инфекции. Наиболее распространенные методы введения антибиотиков – внутримышечный, внутривенный и/или пероральный. Кроме этого существуют еще лимфатическое, внутриартериальное, внутрикостное их введение [64, 65]. Разница в патофизиологии различных типов остеомиелита требует использования конкретной терапии, направленной на искоренение инфекции при сохранении целостности и функции кости. Раннее лечение антибиотиками до возникновения некроза дает наилучшие результаты однако для достижения клинического эффекта необходимо вводить антибиотик в течение не менее четырех-шести недель [66].

Антибиотики, используемые при лечении остеомиелита должны быть остеотропными, биодоступными и соответствовать антибиотикограмме микробных штаммов пациента. Данным критериям в настоящее время соответствуют различные химиопрепараты из разных групп [16, с. 45].

Среди группы пенициллинов – простые пенициллины – вызывают устойчивость почти у всех микроорганизмов, чувствительность сохранена только к защищенным препаратам, что связано с выработкой В-лактомазы у большинства бактерий, которые разрушают антибиотик [63, с. 234; 67]. К защищенным антибиотикам относятся сочетания амоксициллин/клавулоновая кислота, ампициллин/сульбактам натрия и др. Все эти фармацевтические препараты являются остеотропными, имеют широкий спектр действия и

активно применяются в отношении большинства бактериальных штаммов при лечении остеомиелита. Однако, в лечении против метиленрезистентных возбудителей, синегнойной палочки и энтеробактерий данная группа неэффективна [68, 69].

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

Группа аминогликозидов – одна из часто используемых групп антибиотиков в лечении остеомиелита. К наиболее распространенным аминогликозидам относят гентамицин, амикацин и тобрамицин. Все эти препараты обладают широким спектром действия и являются остеотропными, однако в последнее время резистентность к ним микроорганизмов возросла. Так устойчивость к гентамицину у различных возбудителей с 2002 года увеличилась до 53,2%, что опубликовано в данных некоторых исследователей [62, с. 137; 67, с. 121]. Группа линкозамидов (линкомицин, клиндомицин) обладает высокой остеотропностью, но из-за недостаточного спектра действия ограничена в применении. Кроме этого, линкамицин не действует на метиленрезистентные штаммы микроорганизмов, на энтерококки и грамотрицательные бактерии. Также, как и в предыдущих группах, отмечается наличие резистентности и к этой группе. Например, невосприимчивость к клиндомицину согласно исследованиям указанных выше составила более 40%.

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

В группе фторхинолонов основными препаратами, которые встречались при обзоре литературы, в лечении остеомиелита были цiproфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. Фторхинолоны обладают помимо остеотропных свойств еще и иммуномодулирующим действием. Однако, как и в других группах, резистентность к этим препаратам за последнее время достигает от 13 до 54% [62, с. 138; 67, с. 122].

Наибольшей активностью в отношении основных грамположительных возбудителей остеомиелита обладает группа гликопептидов (ванкомицин, таргоцид). К данной группе препаратов сохраняют чувствительность даже метиленрезистентные штаммы стафилококков [36, с. 181].

Линезолид (группа оксазолидонов) относится к сравнительно новому классу антибиотиков. Данный препарат активен против почти всех грамположительных кокков, включая и резистентных к метициллину [70]. Однако его действие на грамотрицательные анаэробы и неферментирующие бактерии ограничено. Из-за его дороговизны редко используется и в основном в

случае лечения инфекций, микробные штаммы которых резистентны к ванкомицину.

Рифампицин относится к группе рифаминов и обладает широким спектром действия. Чаще всего он применяется для лечения туберкулеза, но является эффективным и при лечении большинства бактерий, вызывающих остеомиелит. Экспериментальные данные подтверждают, что рифампицин является агентом с превосходной пероральной биодоступностью, которая достигает высокой концентрации в биопленках. Недостатком данного препарата является быстрое возникновение резистентности к нему. Однако, одновременное применение его с фторхинолонами эффективно предотвращает возникновение резистентности к рифампицину. Такая комбинация настоятельно рекомендуется для лечения во многих литературных источниках [71-74]. Имеются положительные результаты лечения при использовании его в комбинации с фуцидином, триметопримом и доксициклином. Изоляты MRSA, демонстрирующие устойчивость к хинолону, были успешно пролечены рифампицином и линезолидом или рифампицином и даптомицином [75, 76].

Назначение антибиотикотерапии в экстренных случаях начинают с эмпирического назначения препарата, так как бактериологический анализ с антибиотикограммой готовится в течение недели. Учитывая то, что один антибиотик в настоящее время из-за развития резистентности часто не покрывает весь микробный спектр, в качестве эмпирической терапии назначают комбинацию из двух антибиотиков. Так в качестве эмпирической терапии чаще используют сочетание защищенных пенициллинов или цефалоспоринов с аминогликозидами. Для назначения антибиотиков многие авторы отмечают необходимость учитывать микробную флору и антибиотикорезистентность определенного стационара, так как в каждом учреждении имеются свои особенности [26, с. 79].

Сроки проведения антибиотикотерапии также дискуссионны. Минимальная продолжительность лечения, поддерживаемая большинством авторов, составляет две недели внутривенного введения антибиотика [71, с. 930]. Ряд авторов рекомендуют [105] четыре недели лечения, некоторые авторы шесть недель внутривенного введения антибиотиков [77]. В последнее время традиционным считается назначение внутривенных антибиотиков вместе с пероральными. Обычно назначают внутривенные антибиотики в течение трех недель, а затем три недели пероральных антибиотиков [34, с. 55]. W. Zimmerli с коллегами рекомендовали проводить после внутривенного введения антибиотиков пероральный прием в течении трех месяцев у больных с эндопротезированием бедра и другими видами остеосинтеза, и шести месяцев – у больных после энтопротезирования коленного сустава [74, с. 1539]. Некоторые авторы считают, что для того, чтобы предотвратить риск рецидива необходимо продолжать курс лечения антибиотиками в течение 1,5-2 лет [78]. Существует потребность в высокой парентеральной дозе антибиотика для достижения эффективной терапевтической концентрации лекарственного средства в кости, но длительный курс лечения может привести к системной

токсичности антибиотика. Даже при такой активной программе лечения по-прежнему наблюдаются высокие показатели рецидивов и, как следствие, продолжается поиск альтернативных стратегий.

Соответственно, основными причинами неудовлетворительных результатов лечения остеомиелита является не только формирование защитной биопленки микроорганизмами, но и неправильный подбор антибиотикотерапии из-за незнания антибиотикорезистентности своего региона. А низкая минимально подавляющая концентрация препарата в очаге инфекции увеличивает вероятность развития резистентности возбудителя к терапии антимикробными препаратами и требует длительного приема лекарственных средств. Все эти отрицательные стороны свидетельствуют о необходимости хирургической обработки очага костной инфекции для удаления неваккуализированных тканей, препятствующих проникновению системного антибиотика и использованию соответствующих носителей для местной доставки антибиотиков при лечении остеомиелита [79].

1.4 Хирургическое лечение хронического остеомиелита

До начала 1920 года единственным видом лечения остеомиелита считался хирургический [80]. Многочисленные исследования, создание новых противомикробных средств привело к развитию системного введения антибиотиков, однако и в настоящее время основным методом радикального лечения хронического остеомиелита остается хирургический. Основными принципами хирургического лечения являются: локальная обработка кости и прилежащих тканей, стабилизация перелома, местная антибактериальная терапия, реконструкция мягких тканей, восстановление костного дефекта.

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

имеются остатки колоний микроорганизмов, достаточно трудно обеспечить полную очистку раны от инфекции, что в последующем ведет к рецидивам. Данные обстоятельства и послужили необходимостью избегать одновременного введения остеосинтетического материала или эндопротезов на недавно дебридированном участке и стали весомым аргументом для использования внешних фиксаторов при стабилизации отломков. Наряду с хирургической обработкой в лечении ХО активно используются различные виды орошения и ирригации, ультразвуковая кавитация и вакуумное дренирование ран. Еще в 20-50-е годы А. Флеминг, Jensen и др. начали применять антисептики, сульфаниламиды и другие антибиотики для эрадикации микроорганизмов при остеомиелите. При этом создавался высокий уровень концентрации препарата в ткани, но на непродолжительный период времени, что не давало положительной динамики, так как минимальная подавляющая концентрация антибиотика в ране должна поддерживаться продолжительное время. Некоторые авторы использовали салфетки, губки и пленки, смоченные раствором антибиотика во время операции до момента закрытия раны [81]. В 1960-х годах Dombrowski и Dunn предложили технику ирригации ран и остеомиелитических полостей, однако данный метод подразумевает постоянный контроль дренажа [82]. Метод ультразвуковой обработки удаляет некротическую ткань, разрушая биопленку, приводит к потере микрофлорой антибиотикорезистентности. Кавитация с раствором антисептика или антибиотика, проводимая в полостном остеомиелитическом очаге, способствует снижению контаминации раны и элиминации возбудителя [65, с. 15; 83]. Использование вакуумного дренирования ран позволяет не ушивать ее сразу, а повторять обработку раны каждые 48 ч., пока образцы, взятые из раны во время операции не покажут отсутствие дальнейшего роста бактерий, клинических данных и снижение воспалительных показателей крови [84]. Комплексное лечение остеомиелита, включающее в себя применение ультразвуковой обработки и вакуум дренирования ран, может применяться как у взрослых так и у детей [85].

С целью стабилизации костных отломков многие авторы рекомендуют использовать внеочаговый остеосинтез. Исходные фиксаторы, используемые для остеосинтеза, оставляют на месте только в исключительных случаях. Использование внешнего фиксатора имеет много преимуществ: относительно просто накладывается; обеспечивает хорошую стабильность перелома, накладывается вне очага инфекции; можно выполнять трехмерную реконструкцию, а также применять в комбинации с другими методами лечения. Однако и у него имеется ряд недостатков: использовать его можно только при остеомиелите длинных трубчатых костей; он не удобен в ношении; часто осложняется воспалением мягких тканей. Поэтому вопрос стабилизации отломков у пациентов с хроническим остеомиелитом остается до конца не разрешенным. Применение биокомпозиционных препаратов в комбинации с внеочаговым остеосинтезом улучшает исход лечения [30, с. 15].

После любой некроеквестрэктомии в кости остаются дефекты, которые самостоятельно не регенерируют и постоянно поддерживают воспаление [86]. Пространство, возникающие вследствие хирургической обработки, необходимо обязательно заполнить, чтобы предотвратить рецидив инфекции. Значительный дефицит костной ткани затрудняет стабильную посадку металлофиксаторов [87]. Комплекс мер по заполнению пространства включает в себя местное закрытие с использованием мягких тканей (жировая ткань, кожа, мышечный лоскут, васкуляризированные свободные лоскуты, большой сальник и т.д.), аутокость, костные и синтетические аллотрансплантаты [7, с. 105; 12, с. 118; 13, с. 12]. Однако, применение данных методов является травматичным и лишь закрывает дефект костной ткани, не обеспечивая антибактериального эффекта в очаге инфекции, тогда как оптимальное лечение хронического остеомиелита должно стабилизировать перелом, способствовать биологическому восстановлению костных дефектов и уничтожить бактериальную инфекцию. В связи с чем, все большее распространение получило применение локального транспорта антибиотика с помощью различных биологических материалов [88].

1.5 Локальное использование небиodeградируемых и биодеградируемых материалов в лечении хронического остеомиелита

Различают нерассасывающиеся и рассасывающиеся (биодеградируемые) материалы, которые используют для заполнения костной полости и обеспечения локального транспорта антибиотика в рану [89, 90].

К нерассасывающим материалам относится костный цемент (полиметилметакрилат), который был открыт в 1902 году химиком Otto Röhm [91, 92]. В ортопедии применение полиметилметакрилата (ПММА) связано с именем John Charnley (1961) [93]. Именно его «низкофрикционное» эндопротезирование тазобедренного сустава считалось и остаётся «золотым стандартом» в цементном эндопротезировании. В 1979 году Клемм использовал шарики из полиметилметакрилата и гентамицина, чтобы заполнить костную полость, сформировавшуюся после хирургической обработки у 128 пациентов с остеомиелитом, и в результате в 91,4 % случаев получил положительный результат [94]. В настоящее время ПММА широко применяют в лечении остеомиелита. Существуют как коммерческие, так и некоммерческие составы полиметилметакрилата с антибиотиком. Коммерческие антибиотик-импрегнированные PMMA (Simplex P, Palacos G, SmartSet GHV/MHV, Septopal и др) одобрены в FDA (США) и Европе. Фабричные формы, как правило, содержат материал в шариках диаметром 7 мм по 10-30 штук в упаковке. Поскольку фабричные антибиотик-цементные шарики не являются доступными во многих странах, многие ортопеды смешивают коммерчески доступный цемент с антибиотиком самостоятельно непосредственно перед их размещением [95]. Цементу с антибиотиком на стадии полимеризации придают необходимую форму кости или используют его в виде бисера, что предотвращает перерождение мягких тканей и позволяет в последующем провести костную пластику в условиях сохранного объема мягких тканей и

отсутствия инфекционного процесса [96]. Размещение бисера заполняет дефект после некроэктомии и поддерживает высокую концентрацию антибиотика в инфекционном очаге, однако не обладает остеопластическими свойствами и требует в последующем их удаления [97]. Количество размещенных шариков должны учитываться и документироваться в протоколе операции, чтобы гарантировать, что такое же количество будет в последующем удалено, чтобы предотвратить задержку инородных материалов. Безопасность этого вида лечения была рассмотрена в литературе по артропластике [98].

Основные требования к применяемым антибиотикам – это термостабильность (полимеризация цемента проходит при температуре 100°), гидрофильность при диффузии из транспортной системы, превышение минимальной подавляющей концентрации в десять раз. Проведено множество исследований о высвобождении антибиотика из цемента. Сам механизм элюции уже давно известен и состоит из утечки антибиотика из мельчайших трещин в цементе. В первые сутки антибиотик выделяется с поверхности цемента, что составляет около 5% от всей концентрации антибиотика в бисере и зависит от размера и формы шариков [99-101]. Антибиотик высвобождается из цемента постепенно в течение недель или месяцев в зависимости от типа цемента и концентрации препарата. Доставка антибиотика из цементных шариков обеспечивает значительно более высокие уровни концентрации в желаемой ткани, чем системное введение [102, 103]. Кроме этого, смешивание более чем одного антибиотика в цементе имеет синергетический эффект, что связано с увеличением пористости цемента. Сочетание различных групп антибиотиков не только увеличивает антимикробный спектр, но и приводит к увеличению концентрации антибиотиков в тканях. Однако процент доставленного количества антибиотика из цемента в рану является переменным, поэтому ряд авторов отмечают, что средняя величина выделенного гентамицина от общего количества введенного гентамицина составила 5,78%. При этом отмечается высокое содержание гентамицина локально и очень низкое в крови, что говорит о незащищенности пациентов от системной инфекции [104].

При применении нефабричных форм концентрация антибиотика, выделяемого из цемента в окружающие ткани, зависит от размера и формы самого шарика [105, с. 940]. При этом доза антибиотика и цемента подбирается врачом. Обычно 40 г. цемента порошка смешивают с различными количествами антибиотиков. Количество антибиотика варьирует от 2,0 до 8,0 г, что значительно превышает концентрацию антибиотика в фабричном цементе [106, 107]. Таким образом, имеющиеся в продаже коммерческие формы цемента с импрегнированным антибиотиком неэффективны и экономически невыгодны. Однако применение большего объема антибиотика приводят к замедлению времени полимеризации и снижению механической прочности цемента.

К небиodeградируемым материалам также относятся пропитанные антибиотиком титановые конструкции, однако они не элюируют антибиотик, а только препятствуют прикреплению бактерий к его поверхности, поэтому чаще используются для профилактики возникновения костных инфекций [108].

Исходя из выше перечисленного можно сделать вывод, что несмотря на то, что ПММА является золотым стандартом транспорта антибиотиков в ортопедическом лечении инфекции и ее профилактики, у него имеется ряд существенных недостатков: отсутствие биодеградации и как результат необходимость повторной операции для удаления; варизация концентрации и неполное высвобождение антибиотика из цемента; развитие устойчивости микроорганизмов к антибиотикам, вследствие длительного высвобождения его на субтерапевтическом уровне; возможность применения только тех антибиотиков, которые выдерживают нагревание 100°; отсутствие остеостимулирующих и остеокондуктивных свойств [109, 110]. ПММА имеет дополнительное нежелательное качество системной токсичности при абсорбции мономера, также он может быть причиной острой интраоперационной гипотонии при его использовании [111].

В результате этих недостатков полиметилметакрилата были предложены и исследованы, в качестве его альтернативы, рассасывающие (биодеградируемые) материалы. Степень биоразлагаемости этих препаратов может варьироваться от нескольких недель до нескольких месяцев, позволяя провести эрадикацию различных видов инфекций. Также преимуществами биодеградируемых материалов является уменьшение потребности в реконструкции тканевых дефектов, из-за медленной перестройки материала. При лечении биодеградируемым имплантом можно гарантировать, что весь требуемый объем антибиотика доставится в течение всего лечения, в отличие от лечения акриловым цементом.

McLaren выделял три группы биодеградируемых имплантов [112]. В первую группу входят белки (природные полимеры), которые представлены веществами, полученными из биологических тканей, включая коллаген, желатин, тромбин и сгусток аутокрови. К этой же группе ряд авторов относят гель на основе фибрина и стволовых клеток, гиалуроновый и моноолеиновый гидрогель, хитозан [113-115]. Ко второй группе отнесены костные трансплантаты, заменители костной ткани и биозаполнители. К этой группе относится губчатый костный трансплантат, деминерализованная кость, сульфат кальция, гидроксипатит кальция, фосфат кальция и биостекло и др. Третья группа биодеградируемых материалов включает в себя синтетические полимеры, такие как полилактид, полигликолид, полилактиды, polyhydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate, polyhydroxyalkanoate и др. В настоящее время ряд авторов выделяют четвертую группу, которая представляет собой комбинацию первых трех групп. Имеются данные об использовании биоматериалов на основе морских животных, губок, кораллов, улиток, которые имеют пористую структуру и могут выступать как аналоги костной ткани.

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

исследований как с целью профилактики, так и лечения инфицированных ран коллагеном, в которых отмечается положительный эффект [116, 117]. В сравнении с цементом выделение гентомицина из коллагеновых губок в статической и кинетической модели составляет 95 % через 1,5 часа, в то время как из цементного бисера было освобождено только 8 процентов [118, 119]. В настоящее время основным препаратом, содержащий коллаген, является коллатамп (EUSA Pharma Europe, Oxford, United Kingdom). Коллатамп состоит из бычьего или лошадиного коллагена 1 типа 2.8 mg/cm² и гентомицина сульфат 2 mg/cm. Существуют противоречивые сообщения об эффективности коллагена пропитанного антибиотиком в лечении остеомиелита. Ряд авторов считают, что гентамицин с коллагеном снижает количество бактериальных колоний в экспериментальной модели остеомиелита у крысы не менее существенно, чем гентамицин в PMMA [120]. Другие авторы не находят существенных различий в частоте раневой инфекции и заживлении ран при применении гентамицин-коллагеновых губок [121]. Есть авторы, которые отмечают и отрицательные факторы применения коллагена. Так, учитывая, что материал получен из тканей животного происхождения, выявлена его иммуногенность, которая проявляется локальным воспалением в области имплантации. Также нет достоверных данных о скорости биодеградируемости коллагена и степени выделения антибиотика из него. В ряде работ отмечают тормозящее действие «Коллапан Д» на развитие клеток тестовой культуры фибробластов, а также его низкие остеокондуктивные свойства. Сейчас на рынке существует ряд комбинированных препаратов коллагена с различными начинками более устойчивых при высвобождении лекарственного средства [95, с. 98].

Фибрин, который также относят к группе биополимеров, используют в хирургии как пломбировочный материал. При этом его исследуют не только для доставки антибиотиков [122]. Mader J.T. с коллегами локализовали хирургическим путем у самок новозеландских белых кроликов модель остеомиелита большеберцовой кости метициллин-чувствительным золотистым стафилококком, который лечили с помощью санации с использованием фибринового герметика, нагруженного тобрамицином и сравнивали с цементными шариками, также нагруженными тобрамицином. Предварительные данные показали, что применение фибрина с антибиотиком также эффективно [123]. Отмечается, схожая, как и у коллагена быстрая деградация антибиотика из фибрина, поэтому при использовании низкорастворимых антибиотиков лекарственное средство более длительно диффундирует в очаг инфекции, при этом половина веществ выделяется в первые два дня, что не обеспечивает длительную концентрацию антибиотика в ране. Сейчас, наряду с коллагеном, чаще применяются композитные препараты с фибрином [124]. Так группа ученых протестировали на кролике инъекционный препарат, созданный с помощью тканевой инженерии, содержащий гель-фибрин и ванкомицин. В результате исследования композит не только уничтожил инфекцию, но и ускорил процессы репарации костной ткани [125]. Китайскими учеными *in vivo*

также исследуется применение фибрина с антибиотиком и мезенхимальными клетками [110, с. 1173].

Костные трансплантаты, являются «золотым стандартом» в замещении костных дефектов различной этиологии, так как способствуют формированию новой кости и не требуют повторной операции с целью удаления импланта. Для замещения дефекта костной ткани используют ауто-, алло- и деминерализованную кость. В последнее время все больше работ посвящено костной ткани, импрегнированной антибиотиками. В сравнении с костным цементом губчатая кость при определенной обработке может вмещать в себя значительно большее количество препарата, и концентрация антибиотика сохраняется высокой в течение нескольких недель [126]. Chen С.Е с соавторами использовали губчатую кость, импрегнированную ванкомицином, при лечении остеомиелитических псевдоартрозов у 18 пациентов, из которых у 13 произошло сращение перелома в результате лечения [127]. Основным вопросом остаются методы достижения импрегнации антибиотика в костный трансплантат и период его выведения [128]. Ряд авторов предлагают использовать ионофорез или используют иммуногистохимические методы [95, с. 95]. Другие использовали замороженные стружки после эндопротезирования коленного сустава, которые вымачивали в растворе ванкомицина и гентомицина [129]. Данное исследование показало, что погружение свежезамороженной губчатой кости в антибиотические растворы помогает достичь достаточных концентраций, чтобы предотвратить рецидив инфекции. Деминерализованный костный матрикс также является материалом на основе костной ткани, который применяют для заполнения дефектов. Основу его составляет костный коллаген и белки, которые обеспечивают стимуляцию остеогенеза [130]. Lewis С.С. с соавторами отмечают, что ДКМ, нагруженный гентомицином, способен высвобождать клинически значимые уровни лекарственного средства в течение по меньшей мере 13 дней *in vitro*. Это исследование также показало, что антибиотик, загруженный в трансплантат, не оказывает неблагоприятного воздействия на остеоиндуктивную природу костного матрикса [131]. Отрицательными сторонами применения костных трансплантатов является сложность их заготовки, юридические и этические ограничения, ограниченные ресурсы донорских зон, опасность переломов и хронических болевых синдромов в месте забора донорского материала [95, с. 95].

Сульфат кальция издавна используется из-за его структурных свойств, низкой иммунореактивности и способности всасываться. Применение сульфата кальция с тобрамицином выявило, что концентрация тобрамицина в раневом экссудате у животных достигла 11,9 мг/мл в расчете на 1-й день и упала до 2,5 мкг/мл в расчете на седьмой [132]. Элюирование антибиотиков из фосфата кальция отличается в буферных условиях опыта и исследованиях на животных от выделения в естественных условиях. У животных это происходит значительно дольше чем 24 часа в опытах *in vitro*. Silverman и др. разработали метод включения гентамицина в пористую структуру бета-трикальцийфосфат

(ТСР) путем удержания его в аспирате костного мозга, увеличивая элюирование антибиотика до двух недель [133]. Однако влияние добавления антибиотиков на сульфат кальция полностью не изучено. В исследовании Wu C.C. был описан сульфат кальция, пропитанный гентамицином в различных весовых соотношениях. Добавление гентамицина замедляло превращение полугидрата сульфата кальция в дигидрат и изменяло его кристаллическую микроструктуру. Более высокие количества добавленного гентамицина приводили к более быстрому разложению и снижению механической прочности сульфата кальция [134]. Это исследование показывает, что при внутриоперационном применении следует учитывать увеличенное время схватывания, снижение прочности на сжатие и ускоренное разрушение пропитанных гентамицином заменителей костного трансплантата сульфата кальция. Отрицательными сторонами сульфата кальция являются быстрая дегидратация и наличие небольшого цитотоксического действия, наличие фиброзных разрастаний на границе с регенерирующей костью, что увеличивает риск переломов [135, 136]. Поэтому все большее распространение получают применение композитных препаратов сульфата кальция с другими биоматериалами (гидроксиапатитом кальция, кальцием карбонатом и др.) в различных соотношениях, такие как Cerament-G, Herafill-G, OsteoSet-t, PerOssal, Stimulant-G [8, с. 223; 15, с. 9; 135, с. 2677; 137]. Ряд авторов провели исследование и получили положительные результаты лечения при применении так называемых керамических костей, состоящих из гидроксиапатита, кальция сульфата и гентамицина [138].

Несмотря на то, что полимеры полимолочной кислоты используются в ортопедии в течение 30 лет, группа синтетических полимеров считается одной из новых групп биоразлагаемых материалов [8, с. 225; 98, с. 415]. В последнее время, использование имплантов данной группы в экспериментах широко публикуется в литературе. Liu S.J. и Chan E.C., измеряли в естественных условиях вымывание ванкомицина из бусин поли (D, L) -lactide-co-гликолида (PLGA) у новозеландских кроликов и обнаружили, что концентрация антибиотика сохраняется в сероме в течение 55 дней [139]. Мадер и др. обнаружили *in vivo* увеличенное выделение клиндамицина, тобромицина и ванкомицина из PLA and PL:CG в сравнении с полиметакрилатом [123, с. 58]. Хуанг и др. разработали сверхтонкие волокна нанометры в диаметре, наружной оболочкой которых был поликапролактон, а ресвератрол (RT, своего рода антиоксидант) и гентамицина сульфат (GS) были использованы в качестве внутренних слоев или стержней [140]. Однако основное количество публикаций описывают небольшое число случаев *in vivo* без четкой детализации, проработанного дизайна исследования и неудовлетворительной статистической обработки данных.

Коммерческие формы синтетических полимеров, как и биозаполнителей содержат определенный антибиотик в своей структуре, что затрудняет их применение при наличии у пациента резистентных к этому антибиотику

штаммов и не дают возможности применить в лечении сразу несколько антибиотиков разных групп.

Проведенный нами обзор данных указывает, что микробный спектр и антибиотикочувствительность являются индивидуальными показателями для каждого стационара и могут отличаться друг от друга. В литературе отмечают увеличение количества метиленрезистентных штаммов стафилококка, рост образования биопленок микробных штаммов грамотрицательной флоры и ее резистентность ко многим препаратам. Учитывая достаточно спорные результаты работ об изменении микрофлоры и ее чувствительности, а также отсутствие современных работ по анализу микробной флоры у пациентов с хроническим остеомиелитом в Казахстане актуальным и обоснованным является проведение анализа микробного спектра и их антибиотикочувствительности.

Обзор литературы также показал, что системная антибактериальная терапия не обеспечивает необходимую концентрацию антибиотика в очаге инфекции, а тщательная хирургическая обработка не может полностью удалить все микробные штаммы, что говорит о необходимости использования дополнительно локального транспорта антибиотика. Вышесказанное подтверждает актуальность и перспективность данной темы для дальнейших научных изысканий в этом направлении.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно поставленной цели и задачам исследования работа была разделена условно на две части.

Первая часть исследования включала в себя оценку микробного спектра и антибиотикочувствительности у 220 пациентов, находившихся на лечении в ОЦТО им.проф. Х.Ж. Макажанова (г. Караганда).

Вторая часть исследования представляла собой проспективное рандомизированное исследование и состояло из сравнения результатов оперативного лечения у 74 пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом, находившихся на лечении с 2015 по 2017 г. в гнойном отделении областного центра травматологии и ортопедии им.проф. Х.Ж. Макажанова.

2.1 Основная характеристика пациентов

За 2015-2017 год пролечено 220 пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом. Критериями включения в исследование было наличие у больного установленного диагноза хронического посттравматического остеомиелита, в анамнезе травма или оперативное вмешательство, наличие бактериологического исследования и антибиотикограммы. Критериями исключения из исследования было отсутствие бактериологического исследования и/или антибиотикограммы.

Распределение больных по возрасту, полу, локализации, структуре инвалидности и др. признакам было рассмотрено у 174 человек, в связи с тем, что остальные 46 пациентов были случаями повторной госпитализации из-за рецидива инфекции.

Средний возраст пациентов согласно таблицы 1 составил $44,4 \pm 13$ лет (минимальный возраст 18 лет, максимальный – 77, Me 44, ДИ 2,04).

Количество мужчин преобладало над количеством женщин и составило 119 человек (68,4%, 95% ДИ (60,92;75,22)). Количество женщин, участвующих в исследовании было 55 (31,6%, 95% ДИ (24,78;39,08)).

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст						Абс	%
	До 20л.	21-30л.	31-40л.	41-50л.	51-60л.	старше 60 л.		
Мужчины	2	19	36	25	26	11	119	68,4
Женщины	1	10	5	13	17	9	55	31,6
Всего (%)	3(1,7)	29(16,7)	41(23,6)	38(21,8)	43(24,7)	20 (11,5)	174	100

По возрасту самой малочисленной группой (3 случая) была группа пациентов до 20 лет. Наиболее чаще диагностирован хронический остеомиелит в возрастных группах 31-40, 41-50 и 51-60 лет, что составляет 23,6%, 21,8% и 24,7% соответственно. При рассмотрении возрастных групп отмечается преобладание контингента пациентов трудоспособного возраста от 21 года до

60 лет (86,8%). Наличие пациентов в возрастной группе старше 60 лет (11,5%), свидетельствует о трудности в лечении хронического посттравматического остеомиелита, так как данный контингент имеет большое количество сопутствующей патологии, которые затрудняют лечение и ухудшают прогноз заболевания.

Основная масса пациентов на момент госпитализации нигде не работали 122 (70,1%, 95% ДИ (62,72;76,81)), из них инвалидами 1 группы были 8 (4,6%, 95% ДИ 2,01;8,86)), II группы – 22 (12,6%, 95% ДИ (8,1;18,51)), III группы – 9 (5,2%, 95% ДИ (2,39;9,59)) человек (рис.1). Доля трудоспособного контингента составила 52 (29,9%, 95% ДИ (23,19;37,28)) (рисунок 1).

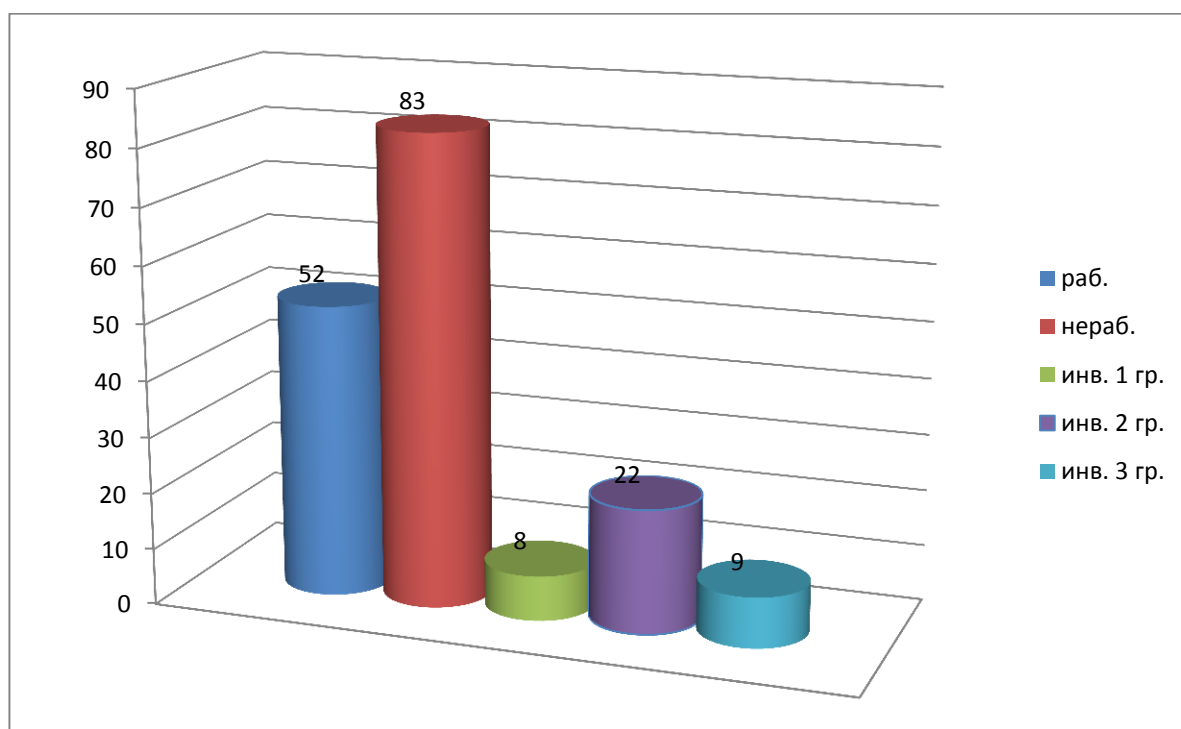


Рисунок 1 – Структура инвалидности у больных с хроническим остеомиелитом

Поражение пациентов трудоспособного возраста, а также большой процент выхода на инвалидность говорит о социально-экономической составляющей проблемы лечения хронического остеомиелита.

На рисунке 2 показано распространение хронического остеомиелита в зависимости от локализации процесса. Преимущественной локализацией хронического остеомиелита являлись нижние конечности (60,3%). Из них кости голени занимают первое место (31,6%), затем идут повреждения бедра (14,9%), стопы (13,2%). Среди повреждений голени чаще встречаются повреждения большеберцовой кости 43 (78%) случая, поражение обеих костей голени 8 (14%) случаев, малоберцовой кости 3 случая (5%) и поражение культы голени 1 (3%) случай. Поражение костей стопы ХО по локализации распределились следующим образом: повреждения пяточной кости 5 (21,7%), таранной кости 2 (8,7%), ладьевидной 1 (4,4%), плюсневых костей 8 (34,8%) и фаланг 7 (30,4%).

Повреждения верхней конечности составляют 27,6%: плечо (11%), ключица (6,3%), предплечье (4,6%), кисть (5,7%). Хронический остеомиелит предплечья представлен в виде изолированных повреждений лучевой 3 (37,5%), локтевой кости 3 (37,5%), а также сочетанного поражения обеих костей предплечья 2 (25%). Встречались повреждения костей, образующих сустав, такие как локтевой – 5 (26,3%), тазобедренный – 1 (5,3%), коленный – 9 (47,3%) и голеностопный суставы – 4 (21,1%).

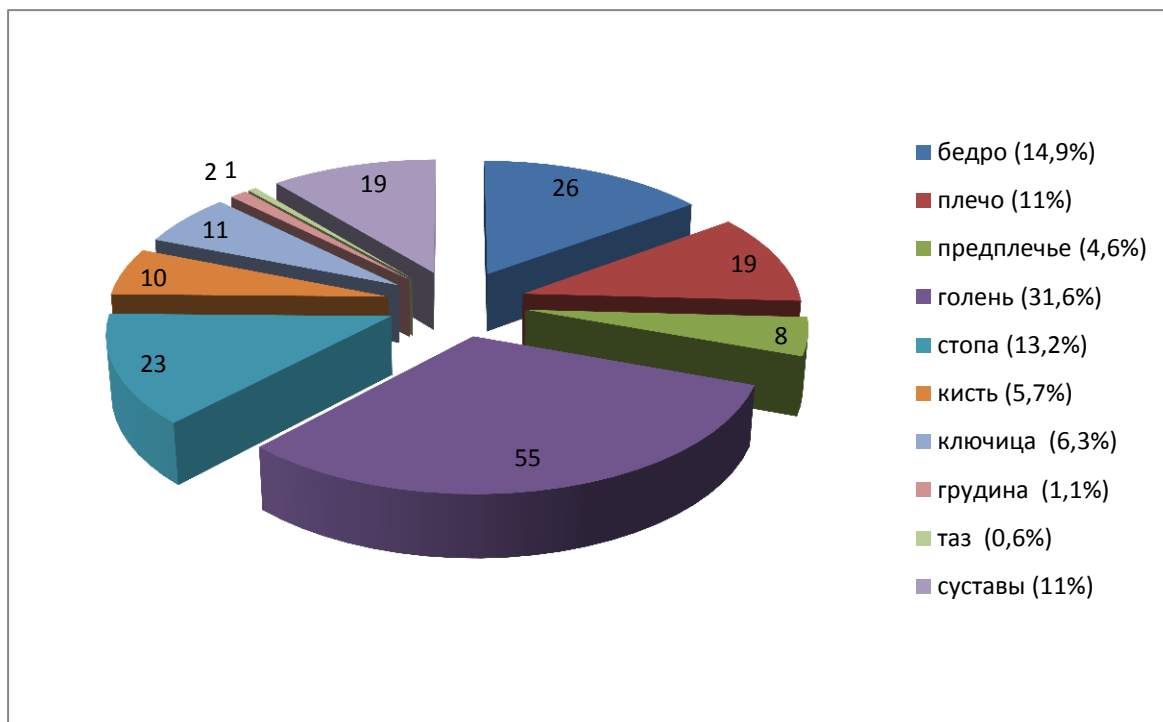


Рисунок 2 – Распределение больных по локализации повреждения

Хронический остеомиелит у большинства пациентов развивался после открытых переломов и последовавших за ними операций. Основными причинами возникновения хронического остеомиелита среди проанализированных были оперативные вмешательства, проведенные у пациентов с открытыми и закрытыми переломами 135 (77,6%) и в результате плановых операций - 39 (22,4%), в том числе эндопротезирование – 15 (8,6%), дегенеративные заболевания суставов – 8 (4,5%), деформации конечностей и стоп – 5 (2,9%), постонкологические – 1 (0,6%), у больных с сахарным диабетом, в результате трофических изменений конечностей – 5 (2,9%). Кроме этого отмечались остеомиелиты, возникшие в результате ожогов и отморожений – 5 (2,9%).

В таблице 2 представлены данные по распределению осложнений в зависимости от количества оперативных вмешательств. Как видно из приведенной таблицы возникновение остеомиелита после первичного остеосинтеза составило 63 человека (36,2%), у 111 человек (63,8%) в анамнезе

было 2 и более операции. Таким образом риск возникновения после повторной операции почти в два раза больше, чем при первичном остеосинтезе.

Таблица 2 – Распределение пациентов в зависимости от количества операционных вмешательств

Название операции	Количество	%
Первичный остеосинтез	63	36,2
Повторный остеосинтез (2 и более)	111	63,8
Итого	174	100

Длительность заболевания у пациентов составило от 2 месяцев до 28 лет. В таблице 3 представлены данные исследования по распределению пациентов в зависимости от длительности заболевания.

Как видно из таблицы 3 длительность заболевания до года составила 28,7%, от 1-3 года – 16,7%, от 3-5 лет превалировала над остальными группами и составила 31% и более 5 лет – 23,6%.

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от длительности течения заболевания

Длительность процесса	Количество больных	%
До 1 года	50	28,7%
1-3 года	29	16,7%
3-5 лет	54	31%
Более 5 лет	41	23,6%
Итого	174	100%

Несмотря на достаточно большое количество пациентов, у которых остеомиелит возник в течении 1 года после травмы, что скорее всего связано с увеличением хирургической активности в стационарах, у основной массы пациентов заболевание протекает более 3 лет.

2.2 Основная характеристика сравниваемых групп

Во второй части исследования участвовало 74 человека. Критериями включения в данное исследование было наличие у пациентов установленного диагноза хронический посттравматический остеомиелит (впервые выявленный или рецидив заболевания), наличие в анамнезе травмы или оперативного вмешательства, возраст больного от 18 лет, согласие пациента на проводимое лечение, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, влияющих на результаты лечения. Критериями исключения в данное исследование были: возраст больного до 18 лет, наличие у пациента хронического остеомиелита костей, образующих сустав, беременность, противопоказания для оперативного лечения, тяжелой сопутствующей патологии, а также отказ пациента от

операции. Пациентов включали в исследование после предварительной консультации специалистов.

Были сформированы равные группы – основная и группа сравнения. Рандомизация пациентов по группам выполнялась с помощью метода конвертов (рисунок 3). Распределение в группу осуществляли в зависимости от того какой из запечатанных конвертов будет присвоен пациенту. В каждой группе 37 пациентов.

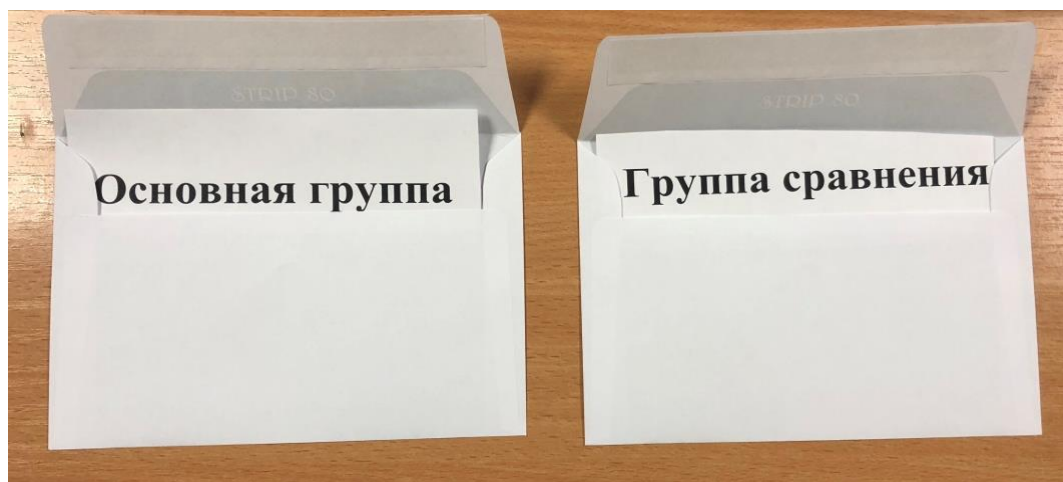


Рисунок 3 – Метод конвертов

В основной группе больным было проведено оперативное лечение с использованием биodeградируемого материала Perossal, который предварительно импрегнировали антибиотиком, в группе сравнения использовались традиционные методы лечения. Имеется разрешение Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан на ввоз и использование этого препарата (№23-3/1417 от 5.08.2015). Исследование проведено согласно международным этическим нормам и принципам Хельсинкской декларации и было одобрено этической комиссией КГМУ (протокол №74, от 21.12.2015 года) (Приложение Г).

Сравнение и сопоставимость в обеих сформированных группах проводили по следующим признакам: пол, возраст, длительность заболевания и локализация очага инфекции.

Сравнение сформированных групп по возрасту показало, что в основной группе средний возраст пациентов составил 44,1 л., в группе сравнения – 43,5 лет (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение основной и группы сравнения пациентов по возрасту

Возраст, лет	M	SD	ДИ	к-ст своб	F	p
Основная группа	44,1	15,7	39-49	1	1,22	0,26
Группа сравнения	43,5	14,2	38,9-48,1			
Примечание – Критерий однофакторного дисперсионного анализа.						

В таблице 5 представлено сравнение качественных признаков обеих групп. Группы сравнивали по полу, локализации и длительности заболевания. Несмотря на наличие небольшой разницы по полу, локализации и длительности заболевания между группами, статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 5 – Сравнение основной и контрольной групп по полу, локализации и длительности заболевания

Качественные признаки	Основная (n=37)		Группа сравнения (n=37)		χ^2	ст. своб (к)	p
	абс	%	абс	%			
По полу							
Мужчины	29	78,4	28	75,7	0,76	1	0,78
Женщины	8	21,6	9	24,3			
Локализации							
Бедренная кость	10	27	12	32,4	0,26*	1	0,6
Большеберцовая кость	11	29	12	32,4	0,06*	1	0,8
Кости стопы	5	14	4	11	0,13*	1	0,5* *
Плечевая кость	8	22	6	16,2	0,35*	1	0,5
Предплечье	2	5	1	3	0,35*	1	0,5* *
Кости кисти	1	3	2	5	0,35*	1	0,5* *
Длительности заболевания							
До 1 года	11	30	11	30	0,77	2	0,96
От 1 года до 3 лет	15	40	14	38		2	
Свыше 3 лет	11	30	12	32		2	
Примечания:							
* критерий рассчитан с поправкой на непрерывность (Йетса)							
** Точный критерий Фишера							

Таким образом, сопоставление больных обеих групп по возрастному составу, полу, локализации, длительности заболевания показало об их однородности, так как статистической разницы по основным критериям между группами не было ($p > 0,05$).

Оценка комплексного лечения как в основной, так и в группе сравнения проводилась с учетом жалоб, общего состояния пациента, заживления раны, лабораторных (лейкоциты, СОЭ) и рентгенографических данных. Оценка результатов лечения проводилась на момент выписки, через один, три, шесть месяцев и 1-2 года после оперативного вмешательства. Дизайн исследования представлен на рисунке 4.

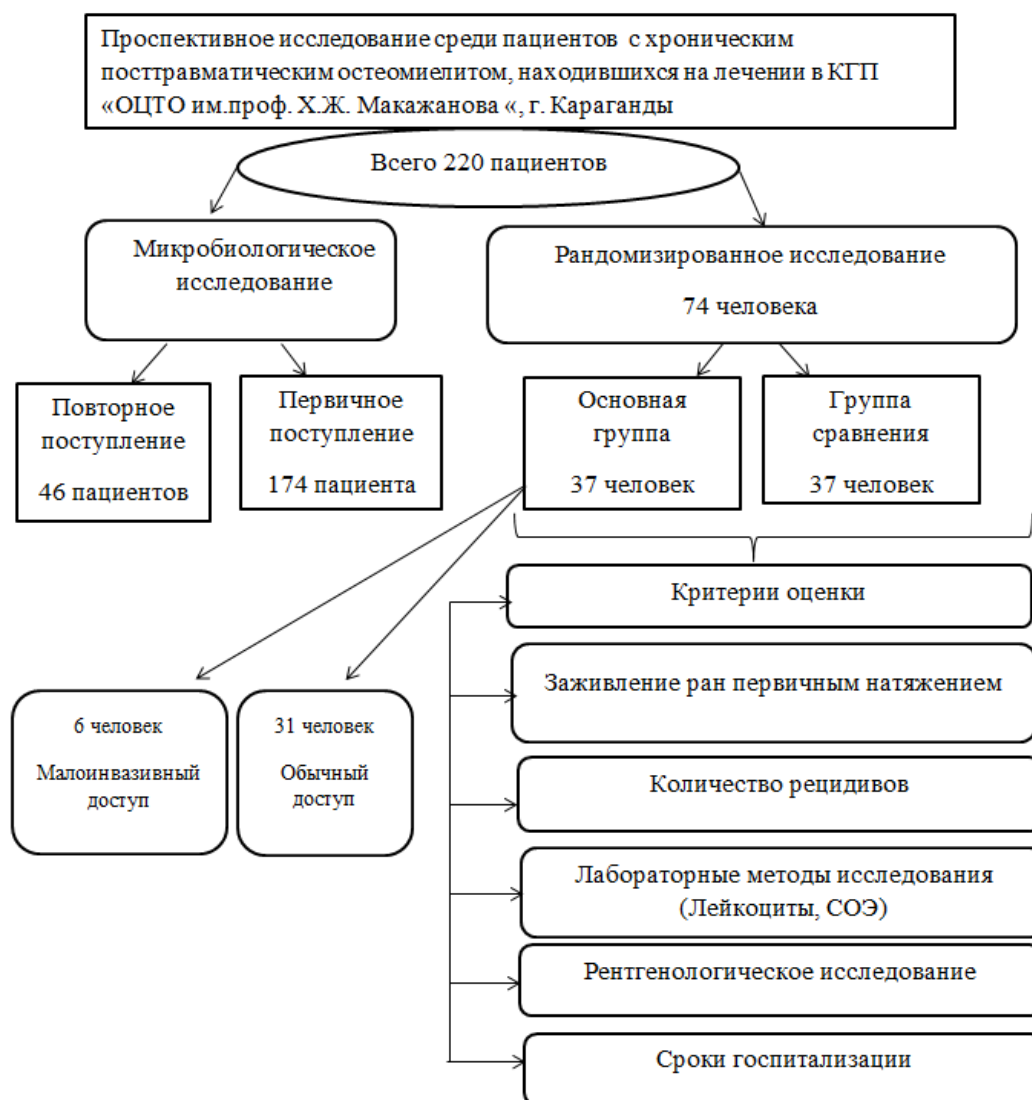


Рисунок 4 –Дизайн исследования

Для удобства анализа и наблюдения заполнялась разработанная нами комплексная карта оценки лечения пациента с хроническим остеомиелитом (Приложение Б). Данная карта объединяет в себе анамнестические, клинические и лабораторные и рентгенологические данные, а также функциональное состояние пациента.

Сравнение в двух группах проведено по следующим критериям эффективности:

- частота раневой инфекции, которая оценивалась по степени заживления ран;
- частота рецидивов заболевания;
- сроки госпитализации.

2.3 Характеристика методов исследования

Бактериологический метод. Для определения микробного спектра и препаратов выбора для лечения хронического остеомиелита в Карагандинской

области проводился анализ результатов бактериологического исследования пациентов с хроническим остеомиелитом, находившихся на стационарном лечении в клинике с 2015 по 2017 г. У всех больных находившихся на лечении в ОЦТО имени проф. Х.Ж. Макажанова материал для посева был взят только после обработки кожных покровов и свищевых ходов с соблюдением условий асептики и антисептики. Бакпосевы старались брать амбулаторно или интраоперационно до начала лечения антибиотиками для того, чтобы исключить изменение микробного спектра и ошибок. Амбулаторно анализ брали при наличии свищевого хода. Для посева материал брался как можно ближе к очагу поражения, для чего придерживались следующих правил: проводили посев отделяемого из свищей и интраоперационного материала. После взятия материала его помещали в герметичную пробирку с транспортной средой и доставляли в лабораторию. Анализ бактериологического исследования проводился на базе лаборатории коллективного пользования КГМУ и лаборатории Областной клинической больницы г. Караганды. Определение микробной культуры проводилось классическим методом: путем посева на стандартные питательные среды. Идентификация микроорганизмов проводилась при помощи масс-спектрометрии (MALDI – TOF).

Изучение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводилось методом диффузии бумажных дисков. При анализе антибиотикочувствительности учитывалась степень чувствительности микроорганизмов к антибиотикам (чувствительные, умеренно чувствительные и резистентные). Чувствительными микроорганизмы считались при наличии лечебного эффекта от терапевтической дозы антибиотика, умеренно чувствительными при наличии терапевтического эффекта при использовании максимально высоких доз антибиотика. Резистентными к антибиотику микроорганизмы считались при отсутствии терапевтического эффекта.

В случае обострения забор на бактериологическое исследование проводили во время оперативного вмешательства и после оперативного вмешательства. Всего в ходе эксперимента было исследовано и проанализировано 220 бактериологических исследований и антибиотикограмм.

Результаты микробиологических посевов заполняли в модификацию компьютерной программы 1С, разработанную и зарегистрированную как «Способ регистрации и оценки лечения пациентов с хроническим остеомиелитом». Получено свидетельство о государственной регистрации прав на объект авторского права №1622 от 28.05.2018.

Клинические методы обследования пациентов с ХПО. Пациенты обеих групп были обследованы по единой схеме. Схема состояла из оценки жалоб больного, анамнеза заболевания, общего состояния и локальных данных, инструментального исследования. Особое внимание в анамнезе заболевания уделяли длительности болезни, количеству рецидивов и операций. При описании локального статуса обращали внимание на вид кожных покровов (цвет, температура, тургор), наличие и вид свищей, рубцов, болезненности при пальпации, признаки консолидации перелома, движение в суставах,

функциональную способность конечностей. Сравнение групп между собой после лечения проводилось на основании жалоб больного (боли, температура, наличие свищей), локальных данных (по заживлению послеоперационной раны, наличие гноя отделившегося из раны). Все клинические параметры оценивали до операции, после операции и на момент выписки, а также через один, три, шесть месяцев и год.

Лабораторные методы лечения. Всем пациентам, госпитализированным в ОЦТО имени проф. Х.Ж. Макажанова проводили лабораторные исследования: развернутый общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, реакцию Вассермана, определяли группу крови и резус-фактор. Перед операцией всех пациентов консультировал терапевт. Для оценки течения воспалительного процесса в обеих группах сравнивали показатели лейкоцитов и СОЭ в общем анализе крови до операции и на момент выписки.

Рентгенологические методы исследования. Рентгенография являлась базовым методом обследования, который проводился всем больным в обеих группах в двух стандартных проекциях (прямой и боковой). Рентгенография проводилась пациентам до операции, после операции, через месяц, три, шесть месяцев и при необходимости через один и два года после операции. Рентгенография проводилась на универсальной рентгеновской установке AGFA DX-D 300 (рисунок 5). Если пациент находился в вынужденном положении, то рентгенография проводилась с учетом положения конечности. При необходимости дополнительно делали снимки в косой и аксиальной проекции. Рентгенография суставов проводилась до операции, после операции, спустя один, три, шесть месяцев и 1 год после операции.

При наличии свищевого хода всем больным проводилась фистулография. Для фистулографии использовалось водорастворимое контрастное вещество (урографин 76%), которое вводилось пациенту в свищевой ход с помощью шприца.



Рисунок 5 – Рентгеновский аппарат AGFA DX-D 300

Фистулография позволяла определить наличие затеков, точную локализацию и длину свищевого канала, его связанность с очагами деструкции кости, местоположение и количество секвестров, а также планировать объем операции (рисунок 6).



Рисунок 6 – Фистулография пациента с хроническим остеомиелитом левой таранной кости в 2 проекциях

Компьютерная томография была выполнена на установке Revolution CT (рисунок 7), которая позволяла послойно, с заданным интервалом просмотреть структуры костной ткани на разных участках и провести 3D моделирование костного сегмента. Исследование проводилось при затрудненной визуализации очагов деструкции и секвестров, для уточнения локализации, размеров и распространенности дефекта, для определения топике секвестров и их количества.



Рисунок 7 – Компьютерный томограф Revolution CT

Проведение КТ позволило в предоперационном периоде выбрать тактику оперативного лечения, а в послеоперационном – диагностировать признаки рецидива (рисунок 8).

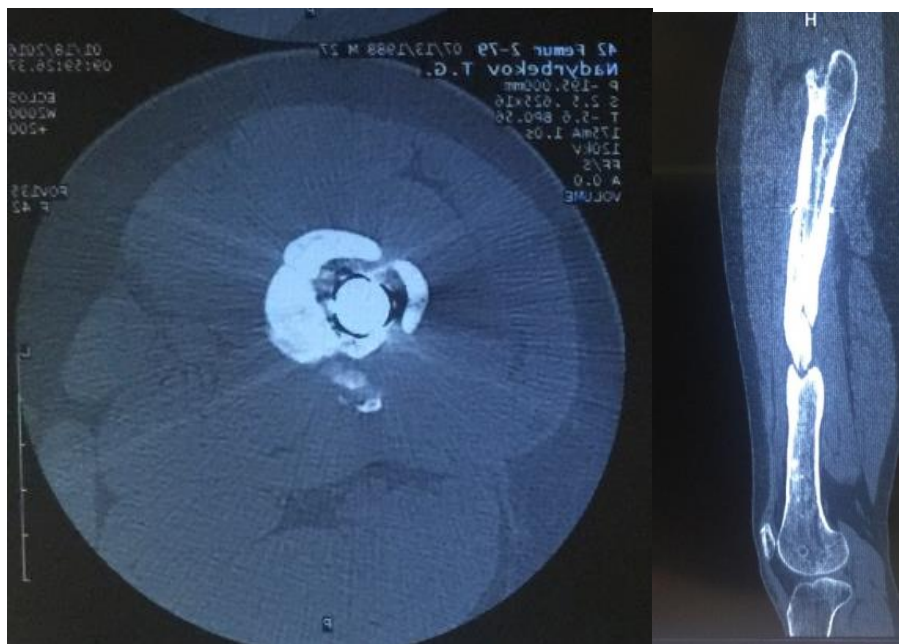


Рисунок 8 – КТ пациента с хроническим остеомиелитом правой бедренной кости

2.4 Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики. Для каждого параметрического количественного показателя рассчитывались средняя величина M , для непараметрического – медиана (Me) и квартили (Q_{25} - Q_{75}), величина стандартного отклонения (SD), доля, и доверительный интервал на 0,95% уровне ($\alpha=0,05$). Для качественных показателей рассчитывались доли признаков в каждой группе. Доверительный интервал для качественных показателей высчитывали на 0,95% уровне ($\alpha=0,05$) методом Клоппера-Пирсона. Определение значимости количественных различий в группе определяли с помощью критерия Mann-Whitney для сравнения независимых групп. Для оценки значимости качественных параметров при сравнении результатов лечения в обеих группах использовали непараметрический метод вычисления критерия χ^2 (хи-квадрат) Пирсона, при числе степеней свободы =1, применялась поправка на непрерывность (Йетса), при небольшом количестве наблюдений (меньше 5) использовался точный критерий Фишера.

Различия в группах считали значимыми при $p < 0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью табличного процессора Microsoft Excel (из пакета Microsoft Office 2010) и программного пакета для статистического анализа Statistica 13.0 (разработчик компания Statsoft) [141-143].

2.5 Методы оперативного лечения хронического остеомиелита

Всем больным с ХО проводилось плановое оперативное лечение. В обеих группах под общим обезболиванием была проведена радикальная обработка гнойных очагов инфекции с удалением всех нежизнеспособных тканей, свищей и секвестров. Иссечение производилось в пределах здоровых, хорошо кровоснабжаемых мягких тканей и кости. После проведения фистулосеквестронеэктомии осуществлялась активная обработка остеомиелитического очага с применением растворов антисептиков, а также физических методов в виде ультразвуковой кавитации УЗ-диссектором «Sonoca 180» (рисунок 9). Пациентам поступавшим по экстренным показаниям, в связи с развитием флегмоны, первоначально проводилось ее вскрытие и дренирование, и только по улучшению состояния проводилась повторная операция.



Рисунок 9 – УЗ-диссектор «Sonoca 180»

В группе сравнения дефекты костной ткани замещали с помощью мягких тканей и затем рану послойно ушивали. В основной группе дефекты костной ткани замещали биodeградируемым пластическим материалом. В качестве биodeградируемого материала использовали препарат Perossal (рисунок 10). Представленный наполнитель является композицией нанокристаллического гидроксипатита 51,5% и сульфата кальция 48,5% и не имеет никаких биологических добавок и вспомогательных веществ. Гидроксипатит кальция способствует стимуляции остеогенеза, а его нанокристаллическая структура позволяет импрегнировать препарат антибиотиками, которые постепенно высвобождаются в очаг инфекции. Проведенные экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что постепенное высвобождение антибиотика из исследуемого препарата происходит более 10 дней [144]. Данный препарат имеет остеостимулирующие и osteoconductive свойства, широко применяется в стоматологии и при повреждении позвоночника [145].

Форма выпуска гранулы размерами 6,0*6,0 мм. в виде конусов. При наличии больших дефектов данный препарат можно использовать в комбинации с аллогенными и аутогенными губчатыми веществами кости.



Рисунок 10 – Биodeградируемый материал Perossal

Перед применением Perossal согласно инструкции погружали в раствор антибиотика на 10 минут (рисунок 11). Раствор антибиотика готовили по его инструкции. Рекомендуемую дозу антибиотика рассчитывали из расчета 6 гранул на одну терапевтическую дозу антибиотика.



Рисунок 11 – Гранулы Perossal, погруженные в раствор антибиотика

Затем после хирургической обработки раны, гранулы, импрегнированные антибиотиком, укладывали в костную полость (рисунок 12). После чего рана послойно ушивалась. При наличии тяжелого гнойного процесса, большого дефекта, полирезистентной флоры, длительного анамнеза проводилась замена гранул Perossal через 48-72 часа.



Рисунок 12 – Вид раны с гранулами препарата Perossal

Всем пациентам после операции накладывалась гипсовая иммобилизация. Консервативное лечение проводилось в виде системной внутривенной антибиотикотерапии в течение 7-14 дней. После выписки пациентам обеих групп назначались пероральные антимикробные препараты согласно их антибиотикограмме.

3 СПОСОБ РЕГИСТРАЦИИ И ОЦЕНКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ (АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА)

Анализ данных бактериологического исследования и наблюдение динамики лечения пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом проводилась с помощью разработанной автоматизированной информационной системы, позволяющей регистрировать и оценивать лечение пациентов (Приложение Б).

При проведении анализа лечения пациентов необходимо учитывать, что заболевание может протекать бессрочно, с длительными периодами ремиссии, а обострение возникает спустя месяцы и даже годы. Болезнь требует длительного наблюдения за клиническими, лабораторными и рентгенологическими данными пациента. Для эффективной эрадикации инфекции важно проводить индивидуальный сравнительный анализ клинических, лабораторных и рентгенологических данных в течение длительного периода времени, что достаточно сложно в связи с утерей, порчей в результате хранения первичной документации. Различные методы лечения, применяемые в последнее время, необходимо сравнивать между собой, чтобы определить наиболее эффективные из них. Систематизация и учет пациентов с хроническим остеомиелитом позволяют создать базу данных, проводить постоянный анализ изменения микробного пейзажа, отслеживать результаты лечения, исключить повтор в терапевтических схемах пациентов, выявлять ошибки. Следует отметить их необходимость в последующем при проведении метаанализа, что, в свою очередь, безусловно улучшит исходы в лечении больных.

Краткая характеристика компьютерной программы. Созданная модификация на базе 1С-предприятие (8.3 версии) программа относится к области медицинского обеспечения населения, а именно к диагностике, лечению и прогнозу заболеваний на основе медицинского мониторинга. Система регистрации данных пациента не сложная, но при этом содержит все необходимые данные, включая рентгенографию, МРТ, денситометрию, фото и видеофайлы. Система контроля создана на базе программы, которая имеется во многих учреждениях, что делает ее универсальной, несложной в применении и позволяет использовать ее в любом медицинском учреждении. Цель разработанной программы – улучшить результаты терапии пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями костей за счет возможности регистрации и оценки результатов на всех этапах стационарного и амбулаторного периода на протяжении всего срока наблюдения и лечения. Программа состоит из следующих разделов: медицинские документы, справочники, отчеты, описание.

Раздел «Медицинские документы» состоит из паспортных данных, медкарты, бактериологических исследований, основных анализов, протокола операции, осмотра больного, лечения, а также содержит фотографии (рентгенограммы, КТ) (рисунок 13).

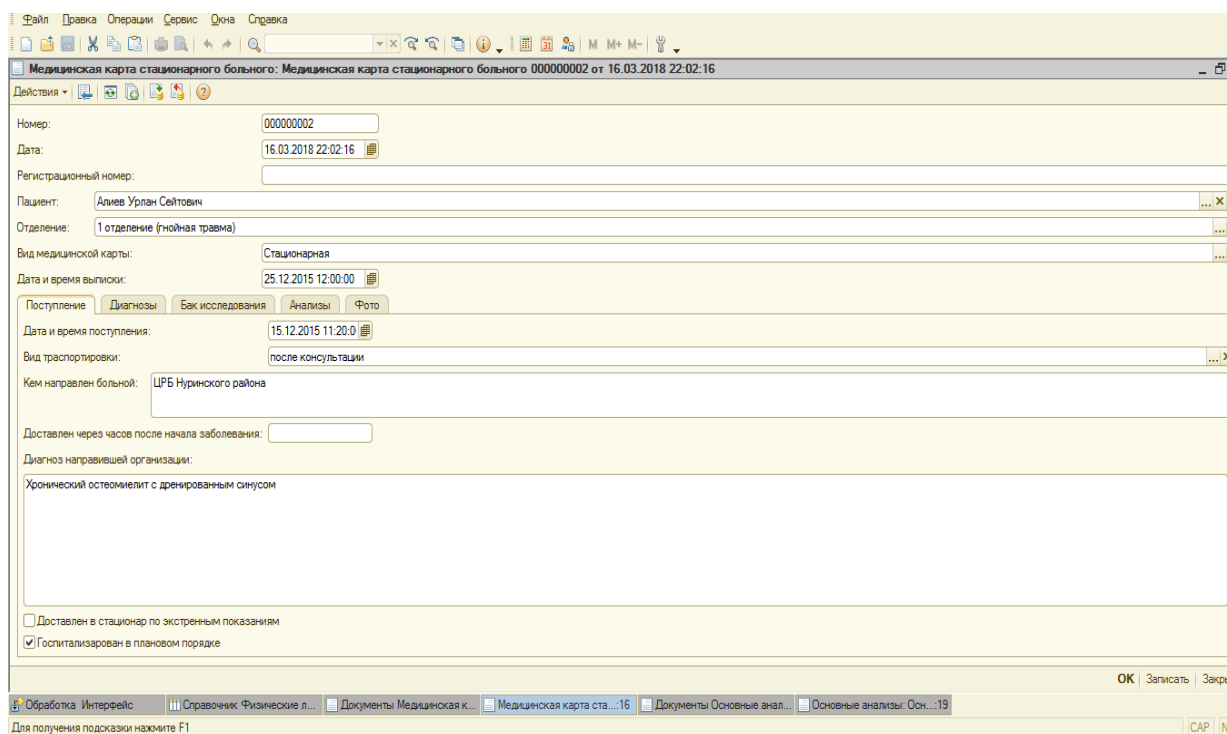


Рисунок 13 – Раздел «Медицинская карта стационарного больного»

В медицинскую карту больного вводятся паспортные данные больного (номер истории болезни, вид истории (амбулаторная/стационарная), фамилия, имя, отчество больного, пол, дата рождения, адрес, контактный телефон, дата поступления и выписки). При повторной госпитализации или амбулаторном приеме пациента можно выбрать из списка больных, в этом случае заполнять паспортные данные нет необходимости, так как они хранятся в системе.

В графе «Результаты бактериологические исследования» (рисунок 14) вводятся штаммы бактерий, которые были высеяны из свища/раны. Введенные штаммы сохраняются в списке, что дает возможность выбирать из перечня необходимые или добавлять новые при заполнении другого больного. В графе антибиотикограмма вводятся названия антибиотиков, на которые проводилось исследование. При повторном анализе или при заполнении анализов других пациентов также можно выбрать антибиотик, уже из введенного списка или ввести новый. Определение чувствительности необходимо указывать в отдельной графе, в которой можно выбрать вид чувствительности (R – резистентный, I- умеренно чувствительный, S- чувствительный). При повторном анализе или при заполнении анализов других пациентов можно также выбрать антибиотик уже из введенного списка или ввести новый. Также определение чувствительности указывается в отдельной графе, в которой можно выбрать вид чувствительности (R – резистентный, I – умеренно чувствительный, S – чувствительный).

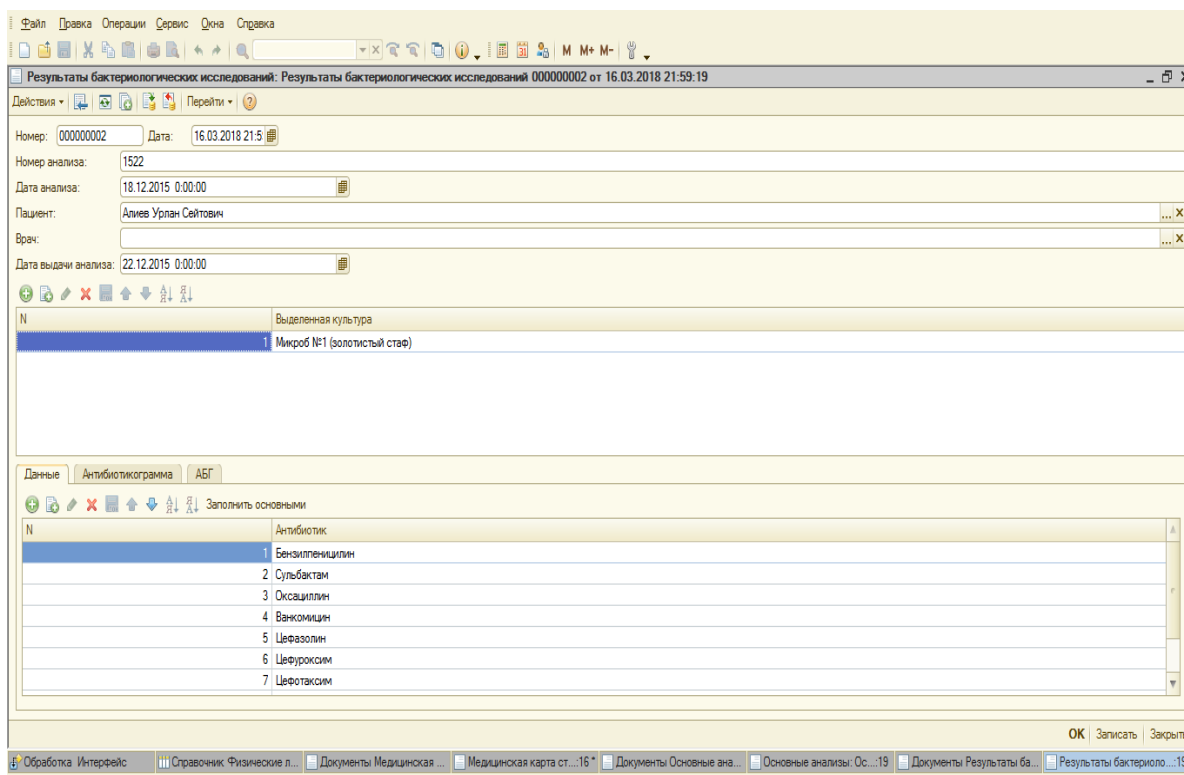


Рисунок 14 – Раздел «Результаты бактериологического исследования»

Все результаты можно проанализировать, сравнить между собой и выявить наиболее часто встречаемый микробный штамм среди всех введенных больных, выбрать антибиотики, к которым чаще всего сохраняется чувствительность. В связи с тем, что бактериологический анализ готовится не менее трех дней, данный анализ позволит предположить микробный штамм и выбрать для лечения наиболее подходящий антибиотик до того времени пока будет готов сам бактериологический анализ.

В графе «Лабораторные анализы» вводятся необходимые лабораторные показатели (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, СРБ и др) (рисунок 15). При введении данных, если указать диапазон нормальных значений, то программа сразу отметит расхождение с нормой. Следует отметить, что автоматического введения нормальных значений нет, так как разные клиники используют разные аппараты. Показатели также можно сравнить в динамике между собой, что позволит говорить об эффективности лечения.

В графе «Протокол операции» заполняются номер протокола операции, операционная бригада, диагноз, возможные дополнения к диагнозу (если после операции имеются какие-то дополнения или изменения диагноза), локализация перелома, операционный доступ, длина разреза в сантиметрах, дополнительные материалы, использованные во время операции. Можно ввести несколько протоколов, если операций у больного было несколько.

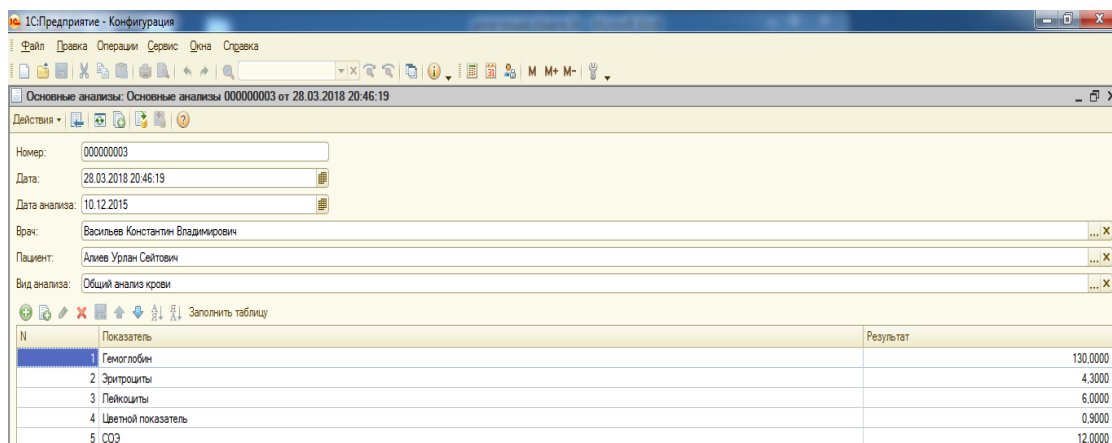


Рисунок 15 – Раздел «Лабораторные анализы»

Во вкладке «Фотографии» кумулируются рентгенограммы, МРТ, КТ, денситометрии, фотографии мест поражения и видео с функциональными возможностями пациента (рисунок 16). Все рентгенограммы могут быть разделены по секциям, в зависимости от даты в неограниченном количестве, что позволяет собирать снимки в течении всего периода наблюдения.

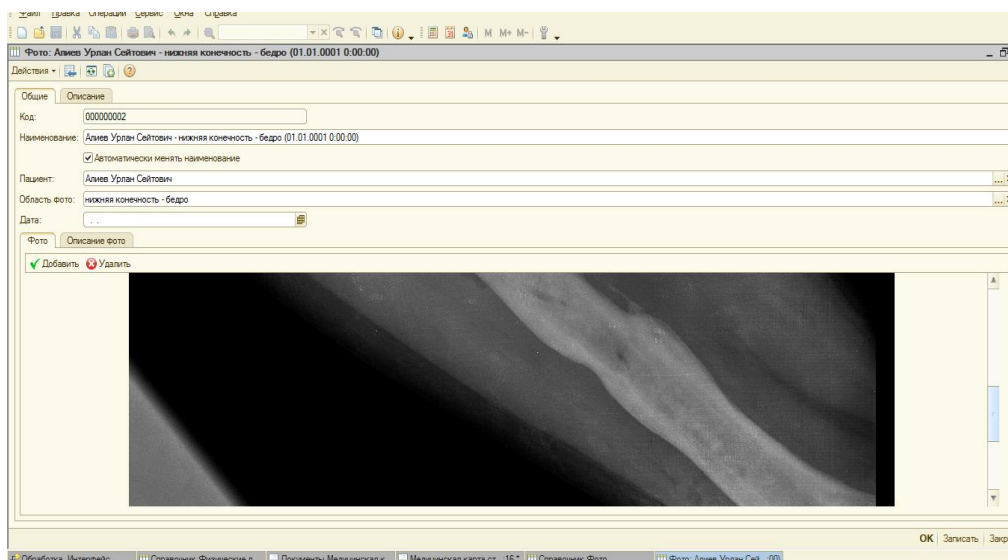


Рисунок 16 – Вид рентгенограммы в программе

Оцифрованные рентгенограммы и фото можно увеличивать в размере и сравнивать между собой, что позволяет выявлять небольшие изменения, которые не всегда можно заметить. Фотографии вида раны, сделанные в разные периоды времени, помогают отследить динамику заживления ран, видео данные дают возможность определить походку пациента, наличие или отсутствие хромоты, укорочения конечности, измерить объём движений в суставах, отразить способность к самообслуживанию до и после лечения. В разделе «Медицинские документы» также можно отдельно посмотреть бактериологические исследования и анализы пациентов за разные периоды времени, что позволяет провести сравнительный анализ по изменению

микробных штаммов и проанализировать течение воспаления за все периоды заболевания (рисунок 17).

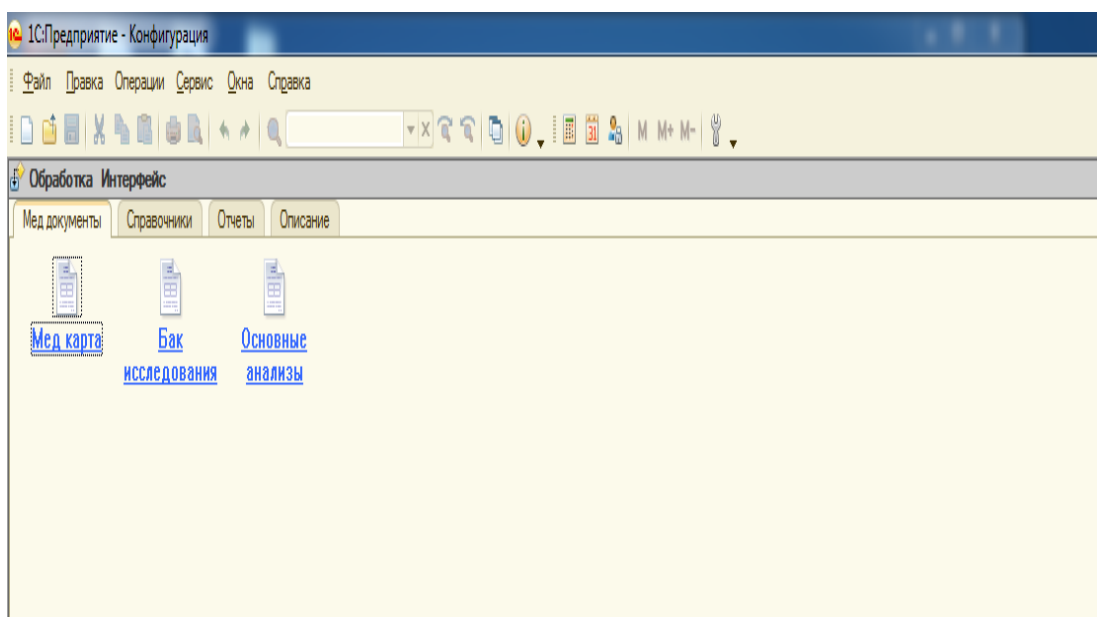


Рисунок 17 – Раздел «Медицинские документы»

В разделе «Справочники» указаны физические лица врачи и пациенты, список антибиотиков, вид анализа, область травмы, виды микробных штаммов, виды диагноза, отделения, категория льготности, социальный статус, национальность, показатели анализов. Все эти данные можно ввести независимо от медицинской карты и в последующем при заполнении медицинской истории выбирать из списка введенные туда данные, что значительно упростит работу (рисунок 18).

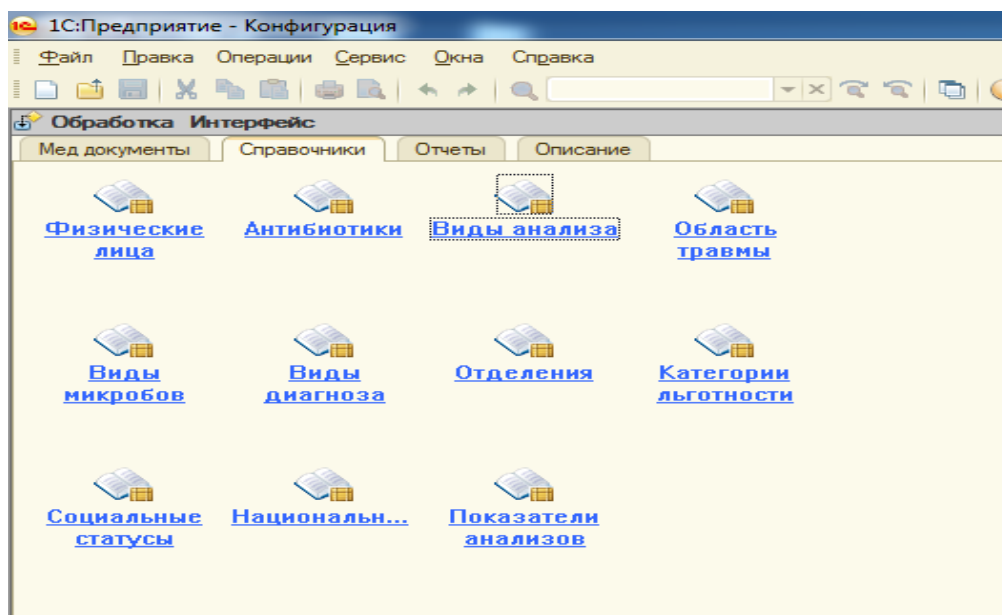


Рисунок 18 – Раздел «Справочники»

В разделе Отчеты можно провести сравнительный анализ бактериологических исследований, результаты лабораторных исследований, рентгенснимков (рисунок 19).

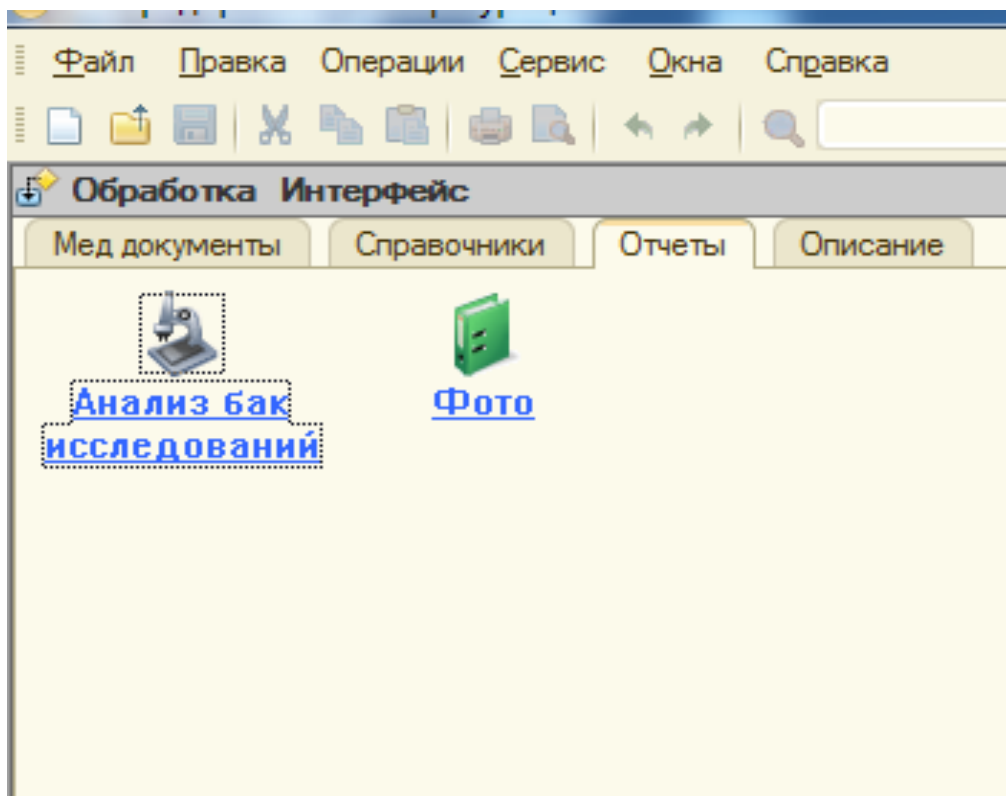


Рисунок 19 – Раздел «Отчеты»

Данная программа является динамичной и в нее можно вносить дополнения и изменения. В процессе дальнейшего использования планируется добавить осмотры, протоколы операции, визуально-аналоговую шкалу.

Функциональные возможности программы:

- с помощью компьютерной программы регистрации у каждого пациента проводился анализ бактериологического исследования и антибиотикочувствительности до операции, во время операции и при наличии рецидива заболевания, изучение изменений в микробном спектре и антибиотикограмм, что позволит подобрать оптимальную антибиотикотерапию пациентам с хроническим остеомиелитом;

- возможность сохранять рентгенологические снимки до операции и через необходимые промежутки времени, в зависимости от показаний позволяет обнаружить ранние признаки рецидива инфекции, выявить наличие мелких дефектов, участков резорбции, секвестрацию и консолидацию костных фрагментов, такие данные помогут запланировать объем оперативных вмешательств;

- сравнение клинических данных, показателей бактериологического исследования, рентгенологических снимков, сделанные в разные промежутки времени позволят выявить первые проявления рецидива инфекции и провести

раннее консервативное лечение, которое поможет купировать процесс воспаления, что в свою очередь приведет к выздоровлению либо увеличит сроки ремиссии заболевания;

– возможность осмотра фото и видеоматериалов локального вида раны, позволит судить о функциональных возможностях пациента в динамике (объем движений в суставе, походке, возможности самообслуживания пациента), провести анализ лечения, а также выявить возможные ошибки проведенной терапии;

– данные, введенные в программу, могут быть статистически обработаны, что будет использовано для дальнейшего проектирования систем диагностики, контроля и лечения населения. Электронная регистрация данных пациента несложная для заполнения, но при этом содержит все необходимые сведения, включая рентгенографию, МРТ, денситометрию, фото и видеофайлы;

– цифровая информация позволяет провести детальный осмотр данных пациента, при необходимости изменять, осуществлять поиск как пациента, так и врача, вводить или изменять данные разных методов исследований, проводить статистический анализ вводимых показателей как одного пациента, так и нескольких пациентов, так как информационную базу данных и ее составляющие можно менять, включать новые параметры;

– программа дает возможность провести статистическую обработку всех данных введенных в систему, что позволяет отслеживать динамику заболеваний среди пациентов стационара, где применяется данный электронный ресурс.

Система сбора данных позволит накапливать информацию о редких заболеваниях, что послужит в дальнейшем практическим материалом для использования в учебном процессе в системе высшего и послевузовского образования. Создание базы пациентов будет интересно для дальнейших научных исследований, а также играет свою роль в накоплении информации для продвижения технологий искусственного интеллекта. Совмещение программы с разрабатываемыми информационными системами позволит производить обмен информацией с поликлиниками. Дальнейшее расширение пользователей с включением службы МСЭ позволит проводить комиссии по переосвидетельствованию с предварительной подачей документов дистанционно. В исключительных случаях позволит инвалидам с трудностями к передвижению и из отдаленных районов проходить комиссии дистанционно.

4 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

4.1 Результаты микробного пейзажа пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом

Бактериологический анализ микрофлоры патологического материала у пациентов с хроническим остеомиелитом показал наличие различных штаммов в виде монокультуры или микробной ассоциации. В общей сложности был проведен анализ 220 бактериологических исследований, в 25 случаях (11,4%, 95% ДИ 7,49;16,32) была выделена полимикробная флора, 178 штаммов (80,9%, 95% ДИ 75,08;85,88) было высеяно в виде моноинфекции, в 17 случаях (7,7%, 95% ДИ 7,57;12,08) роста микрофлоры не было.

Моноинфекция у пациентов характеризовалась различным составом микробных культур (таблица 6). Стафилококки составили больше половины из всех выделенных штаммов –125 (70,2%, 95% ДИ 62,93;76,83). *S. Aureus* высеян в 76 случаях, что составляет 42,7% из всех выделенных штаммов и 60,8% среди выявленных стафилококков. MRSA и MRSE были обнаружены всего по одному случаю. На втором месте среди стафилококков занимает *S. Epidermidis* 26 (14,6%), затем по убыванию *S. Haemolyticus* 11 (6,2%), *S. saprofiticus* 6 (3,4%), *S. Faecium* 3 (1,7%), *S. Hominis* 2 (1,1%) и *S. cohnii* 1 (0,6%). Согласно данным, полученных в ходе исследования и анализа литературных источников, основным возбудителем костной инфекции остается золотистый стафилококк [29, с. 23; 35, с. 311; 146]. Однако, в отличие от данных литературы в процессе данного исследования не было обнаружено увеличение количества штаммов MRSA и MRSE (по данным зарубежных специалистов частота выявления MRSA составляет от 1% до 80% случаев). Стрептококки составили 5 (2,9%) случаев, среди них встречались *Str. Pyogenes*, *Str. Canis*, *Str. Bovii*, *Str. Agalactiae*. Энтерококки были всего в 1,1% случаев и представлены *Enterococcus faecium*. В общей сложности, грамположительные кокки составляют 74,2%, 95% ДИ (67,07;80,42) от всех возбудителей хронического остеомиелита и занимают первое место по распространению.

Второе место по распространению занимают семейство энтеробактерий 29 (16,3%, 95% ДИ (11,19;22,55)). Из них 12 штаммов принадлежали роду *Klebsiella*, среди которых *Klebsiella ozoenae* 5 штаммов, *klebsiella oxytoca* 3 штамма, по два штамма встречались *klebsiella ornithinolyticus* и *klebsiella pneumoniae*. Из этого семейства также высеяно 4 штамма *Eserichia coli*, 5 штаммов *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* 6 штаммов, из этой же группы *Proteus morgani* 2 штамма.

На третьем месте среди выделенных организмов оказались неферментирующие грамотрицательные бактерии 13 (7,3%, 95% ДИ (3,95;12,17)), из которых наиболее часто встречались *Acinetobacter haemolyticus* (4 штамма), *Pseudomonas aeruginosa* (4 штамма), *acinetobacter baumania* (2штамма) и по одному штамму *Pseudomonas fluorescens*, *Burkholderia cepacia* и *Stenotrophomonas maltophilia*. Грибы рода *Candida* выделены у 4 больных (2,2%, 95% ДИ (0,62;5,65)).

Таблица 6 – Микробная флора у пациентов с хроническим остеомиелитом

Вид возбудителя	Штамм	Частота		
		абс	%	95%ДИ
Стафилококки	<i>S. aureus</i>	76	42,7	35,33;50,31
	<i>S. epidermidis</i>	26	14,6	9,77;20,67
	<i>S. haemolyticus</i>	11	6,2	3,12;10,76
	<i>S. saprophyticus</i>	6	3,4	1,25;7,19
	<i>S. faecium</i>	3	1,7	0,35;48,5
	<i>S. hominis</i>	2	1,1	0,14;4,0
	<i>S. cohnii</i>	1	0,6	0,01;3,09
Стрептококки	<i>Str. pyogenes</i>	2	1,1	0,14;4,0
	<i>Str. canis</i>	1	0,6	0,01;3,09
	<i>Str. bovis</i>	1	0,6	0,01;3,09
	<i>Str. agalactiae</i>	1	0,6	0,01;3,09
Энтерококки	<i>Enterococcus faecium</i>	2	1,1	0,14;4,0
Enterobacter	<i>Enterobacter cloacae</i>	5	2,8	0,92;6,43
Klebsiella	<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	1,7	0,35;48,5
	<i>Klebsiella ozoenae</i>	5	2,8	0,92;6,43
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,1	0,14;4,0
	<i>Klebsiella ornitholytic</i>	2	1,1	0,14;4,0
Proteus	<i>Proteus mirabilis</i>	6	3,4	1,25;7,19
	<i>Proteus morgani</i>	2	1,1	0,14;4,0
Escherichia	<i>E.coli</i>	4	2,2	0,62;5,65
Stenotrophomonas	<i>Stenotroph. maltophilia</i>	1	0,6	0,01;3,09
Burkholderia	<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0,6	0,01;3,09
Pseudomonas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2,2	0,62;5,65
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0,6	0,01;3,09
Acinetobacter	<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1,1	0,14;4,0
	<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	4	2,2	0,62;5,65
Candida	<i>Candida</i>	4	2,2	0,62;5,65
Итого		178	100%	

Общая структура микробного пейзажа по группам представлена на рисунке 20.

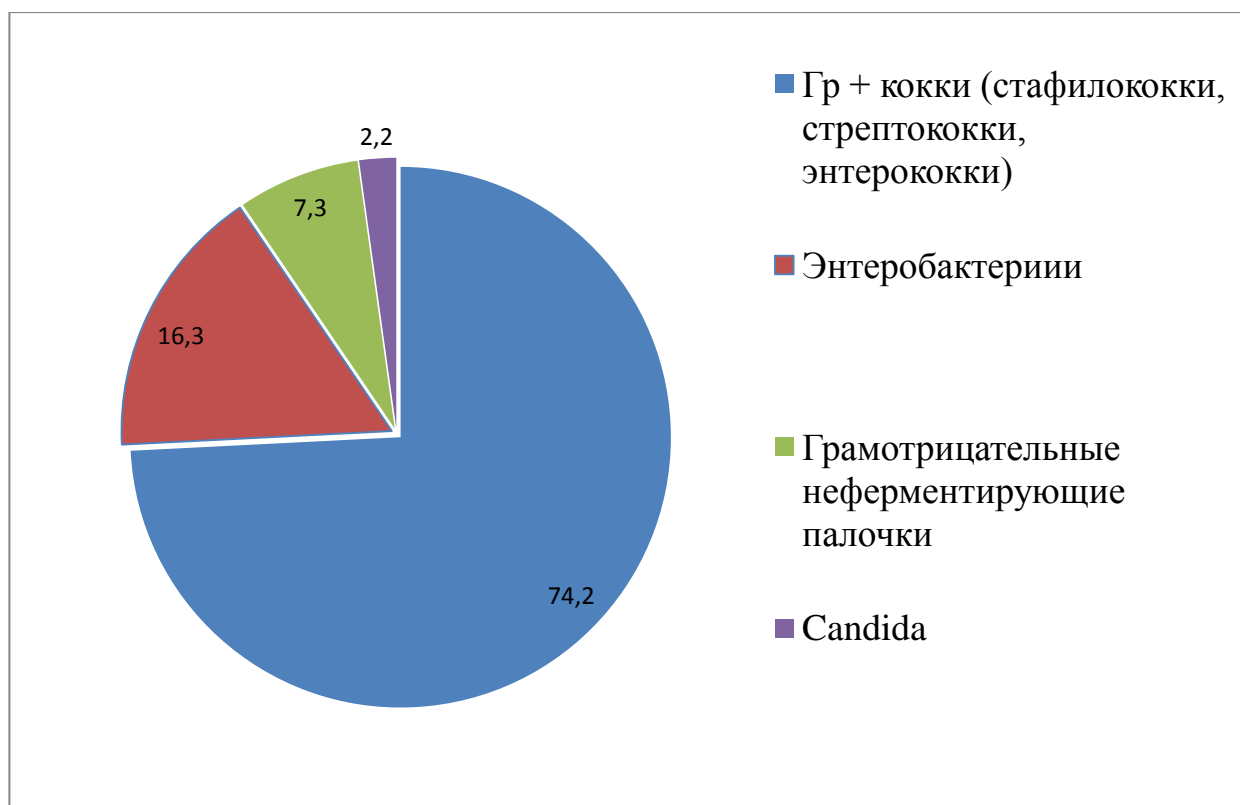


Рисунок 20 – Микробный пейзаж больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом

Ассоциации бактерий были представлены разными микробными штаммами (таблица 7). Наиболее распространенным было сочетание грамположительных анаэробов с грамотрицательными анаэробами 9 (36%, 95% ДИ 17,97;57,48). Сочетание грамположительных анаэробов между собой встречалось в 4 случаях (16%, 95% ДИ 4,54;63,08); грамположительных анаэробов с грамотрицательными аэробами – в 4 случаях (16%, 95% ДИ 4,54;63,08), грамотрицательных аэробов с грамотрицательными анаэробами – в 2 случаях (8%, 95% ДИ 0,98;26,03); сочетание с грибами рода *Candida* – 6 (24%, 95% ДИ 9,36;45,13). Грибы рода *Candida* сочетались чаще всего с анаэробами, как с грамположительными, так и с грамотрицательными.

Были выявлены сочетание золотистого стафилококка с синегнойной палочкой, кишечной палочкой, стрептококками, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter haemolyticus* и с грибами рода *Candida*. *E.coli* встречалась не только в сочетании со *S.aureus*, но и с другими видами стафилококков, такие как *S. Epidermidis*, *S. Haemolyticus* и с грибами рода *Candida*. Третий вид, по частоте встречавшийся в ассоциации с другими бактериями, был род *Klebsiella*. Представители данного рода были высеяны совместно со стафилококками (*S.aureus*, *S. Haemolyticus*), *Enterococcus faecium* и *Acinetobacter haemolyticus*.

Таблица 7 – Ассоциации организмов, выделенные у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом

Вид возбудителя	Вид возбудителя	Количество		
		абс	%	95% ДИ
S.aureus	Klebsiella pneumoniae	2	8	0,98;26,03
	E.coli	2	8	2,55;31,22
	Staph. Haemolyticus	1	4	0,1;20,35
	Streptococci (вид не уточнен)	1	4	0,1;20,35
	Proteus vulgaris	1	4	0,1;20,35
	Enterococcus faecium	1	4	0,1;20,35
	Preudomonas aerugenisa	2	8	0,1;20,35
	Acinetobacter haemolyticus	2	8	2,55;31,22
	Candida	2	8	2,55;31,22
Enterococcus faecium	S. Haemolyticus	1	4	0,1;20,35
Staph dominis	Candida	1	4	0,1;20,35
E. Coli	S. Epidermidis	1	4	0,1;20,35
	S. Hemoliticus	1	4	0,1;20,35
	Candida	2	8	0,1;20,35
Klebsiella ozoenae	Acinetobacter haemolyticus	1	4	0,1;20,35
	S. Haemolyticus	1	4	0,1;20,35
	Enterococcus faecalis	1	4	0,1;20,35
Klebsiella ornithilytica	Candida	1	4	0,1;20,35
	Actinebacter heamolyticus	1	4	0,1;20,35

При проведении анализа изменений микробного спектра за 2015-2017 гг. было выявлено, что процентный состав флоры изменяется с ежегодным увеличением доли грамотрицательной микробной флоры (таблица 8).

Таблица 8 – Изменение видового состава микрофлоры пациентов с хроническим остеомиелитом за 2015-2017 гг.

Возбудители	2015	2016	2017	p*
Грамположительные кокки	84%	75.3 %	71%	$p_{2015-2016} > 0.05$ $p_{2016-2017} > 0.05$ $p_{2015-2017} < 0.05$
Грамотрицательные бактерии	16%	24,7%	29%	$p_{2015-2016} > 0.05$ $p_{2016-2017} > 0.05$ $p_{2015-2017} < 0.05$
Примечание – * поправкой на непрерывность (Йейтса), df=1				

Доля грамположительных и соответственно грамотрицательных бактерий статистически значимо изменилась на 13% в 2017 г. по сравнению с 2015 г. ($p < 0.05$).

Стоит отметить, что и внутривидовой состав флоры также меняется ежегодно. Согласно данным представленным в таблице 9 отмечается постепенное изменение соотношений возбудителей среди грамположительной флоры. Не смотря на то, что *S. Aureus* превалирует над всеми остальными штаммами, в процентном соотношении происходит его постепенное уменьшение по отношению к другим грамположительным бактериям. В свою очередь, доля *S. epidermidis* и других грамположительных бактерий увеличивается.

Таблица 9 – Изменение внутривидового состава грамположительных бактерий на примере штаммов *S.aureus*, *S. Epidermidis* у пациентов с хроническим остеомиелитом за 2015-2017 гг.

Возбудители	2015	2016	2017	p*
<i>S.aureus</i>	62,5%	59,5%	52,8%	$p_{2015-2016} > 0.05$ $p_{2016-2017} > 0.05$ $p_{2015-2017} > 0.05$
<i>S. epidermidis</i>	15,6%	19,4%	22,6%	
Грамположительные кокки (кроме <i>S.aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>)	21,9%	21,1 %	24,6%	
Примечание – * поправкой на непрерывность (Йейтса), $df=1$				

Анализ литературных данных показал, что в последнее время доля *E.cloacae* и *E.coli* у пациентов с хроническим остеомиелитом увеличивается. Их доля в нашем исследовании была незначительна и составила 2,8% и 2,2% соответственно. Однако при сравнении результатов 2015 и 2017 гг. доля *E.cloacae* увеличилась на 4%, *E.coli* на 1,9% (таблица 10).

Таблица 10 – Изменение состава микрофлоры на примере штаммов *Enterobacter cloacae* и *E.coli* у пациентов с хроническим остеомиелитом за 2015-2017 гг

Возбудители	2015	2016	2017	p*
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	2,8%	4%	$p_{2015-2016} > 0.05$ $p_{2016-2017} > 0.05$ $p_{2015-2017} > 0.05$
<i>E.coli</i>	3,4%	4,3%	5,3%	
Примечание – * поправкой на непрерывность (Йейтса), $df=1$				

Несмотря на то, что выявлены внутривидовые изменения в микробной флоре в разные периоды времени, их разница не является статистически значимой.

4.2 Результаты чувствительности и антибиотикорезистентности возбудителей хронического посттравматического остеомиелита

Системная антибиотикотерапия является одним из основных инструментов в борьбе с инфекцией, влияющих на результат комплексного лечения ХО. Наличие антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов ухудшает результаты и прогноз. В связи с тем, что бактериологический анализ при поступлении у пациента не всегда имеется, антибактериальные препараты часто назначаются эмпирически. В таких случаях, необходимо знать основной состав микробиологической флоры и антибиотикорезистентности, которые имеют свою особенность как для определенного региона, так и для стационара [145, с. 410].

При анализе антибиотикорезистентности микроорганизмов выявлена частота чувствительных (S), умеренно чувствительных (I) и резистентных штаммов (R), выделенных из очага инфекции у пациентов с ХО, пролеченных на клинической базе. Антибиотикочувствительность микробных штаммов, высеянных у пациентов с хроническим остеомиелитом ОЦТО им Х. Макажанова представлена в таблице 11.

Анализ чувствительности микробных штаммов к группе пенициллинов показал снижение чувствительности возбудителей хронического остеомиелита к группе пенициллинов (пенициллину – 20,7%, ампициллину – 13,2%, амоксициллину – 30%) и увеличение умеренночувствительных (пенициллину – 17,7%, ампициллину – 14,8%, амоксициллину – 28 %) и резистентных штаммов (пенициллину – 61,6%, ампициллину – 72%, амоксициллину – 45%). Однако стоит отметить сохранение чувствительности к оксациллину – 64,8% и амоксиклаву – 77,3% в этой группе.

В группе цефалоспоринов отмечается снижение чувствительности к I и II поколению (цефазолину – 31,5% и цефуроксиму – 49%) и увеличение количества умеренно резистентных (цефазолину – 29,6% и цефуроксиму – 20%) и резистентных штаммов (цефазолину – 38,9% и цефуроксиму – 31%). К цефалоспорином III и IV поколения чувствительность сохраняется (цефотаксиму 77,4%, цефтриаксону 74,4%, цефтазидиму 81,3%, цефипиму 78,8%). В группе аминогликозидов чувствительность к гентомицину составляет 81,3%, а к амикацину 87,2%. В группе фторхинолонов наименьшую чувствительность штаммы показали к офлоксацину (78,3%), к ципрофлоксацину и левофлоксацину чувствительность сохраняется выше 86%.

Высокая чувствительность (более 85%) отмечается к препаратам группы карбопенемов (меропенему – 89,2%, имипенему – 89,7%) и гликопептидов (ванкомицину – 88,8%). В группе макролидов чувствительность возбудителей лучше сохранена к азитромицину (78,5%), в то время как к эритромицину она составляет всего 69,2%.

В группе тетрациклинов и ансамицинов чувствительность к антибиотикам составляет менее 70%, при этом отмечается рост умеренно чувствительных и резистентных штаммов.

Таблица 11 – Антибиотикочувствительность микробных штаммов, высеянных у пациентов с хроническим остеомиелитом ОЦТО им Х. Макажанова

Антибиотики	Чувствительность штаммов (% , 95%ДИ)		
	S * , % (95%ДИ)	I** , % (95%ДИ)	R *** , % (95%ДИ)
Бета-лактамы Пенициллины			
Пенициллин	20,7 (15,34;26,92)	17,7 (12,7;23,7)	61,6 (54,51;68,30)
Ампициллин	13,2 (8,95;18,76)	14,8 (9,9;19,66)	72 (65,2;78,1)
Амоксициллин	30(23,83;36,86)	25(8,66;49,1)	45(38,47;52,17)
Амоксиклав	77,3(68,3;84,72)	11,8 (6,45;19,36)	10,9(5,77;18,28)
Оксациллин	64,8(52,54;75,76)	21,1 (12,33;32,44)	14,1 (6,97;24,38)
Цефалоспорины			
Цефазолин	31,5 (25,20;38,40)	29,6 (21,03;38,5)	38,9 (32,21;45,62)
Цефуросим	49 (44,14;58,29)	20 (14,67;25,72)	31 (24,67;37,4)
Цефтриаксон	74,4 (67,85;79,93)	14,3 (9,47;19,1)	11,3 (6,97;15,69)
Цефотаксим	77,4 (71,58;83,1)	12,3 (7,29;16,84)	10,3 (6,16;14,53)
Цефтазидим	81,3 (75,91;86,65)	13,8 (9,05;18,54)	4,9 (1,95;7,9)
Цефепим	78,8 (73,2;84,44)	13,3 (8,63;17,97)	7,9 (4,18;11,59)
Карбапенемы			
Меропенем	89,2(84,89;93,44)	8,9 (5,34;13,65)	1,9(0,54;4,97)
Имипенем	89,7 (78,09;98,30)	8,4(4,95;13,07)	1,9(0,54;4,97)
Аминогликозиды			
Гентамицин	81,3 (75,91;86,65)	13,8 (9,05;18,54)	4,9 (1,95;7,9)
Амикацин	87,2(81,8;92,86)	10,8(6,92;15,95)	2 (0,54;4,97)
Линкомицины (линкозамидов)			
Линкомицин	77,8(57,74;91,38)	11,1(2,35;29,16)	11,1(2,35;29,16)
Гликопептиды			
Ванкомицин	88,8(79,72;94,72)	2,4(0,3;8,74)	8,8(3,59;17,2)
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	86,2(80,69;90,63)	7,9(4,57;12,48)	5,9 (3,09;10,1)
Левифлоксацин	87,2(81,8;92,86)	7,9 (4,57;12,48)	4,9 (1,95;7,9)
Офлоксацин	78,3(56,3;92,54)	8,7(1,07;28,04)	13 (2,78;33,59)
Макролиды			
Эритромицин	69,2(48,21;85,67)	15,4(4,36;34,87)	15,4(4,36;34,87)
Азитромицин	78,5(59,05;91,7)	3,6(0,09;18,35)	17,9(6,06;36,9)
Тетрациклины			
Доксициклин	67,6(50,21;81,2)	24,3(11,77;41,20)	8,1(1,70;21,91)
Ансамицины			
Рифампицин	66,6(22,28;95,67)	16,7(0,42;64,12)	16,7(0,42;64,12)
Примечания:			
1 S * - чувствительный			
2 I** умеренно чувствительный			
3 R *** - резистентный.			

На рисунке 21 чувствительность микробных штаммов, высеянных у пациентов с хроническим остеомиелитом представлена графически. Наличие высокой чувствительности к гентамицину, цефалоспорином III поколения и фторхинолонам делает их препаратами выбора в лечении ХО в экстренных ситуациях при отсутствии бактериологического исследования.

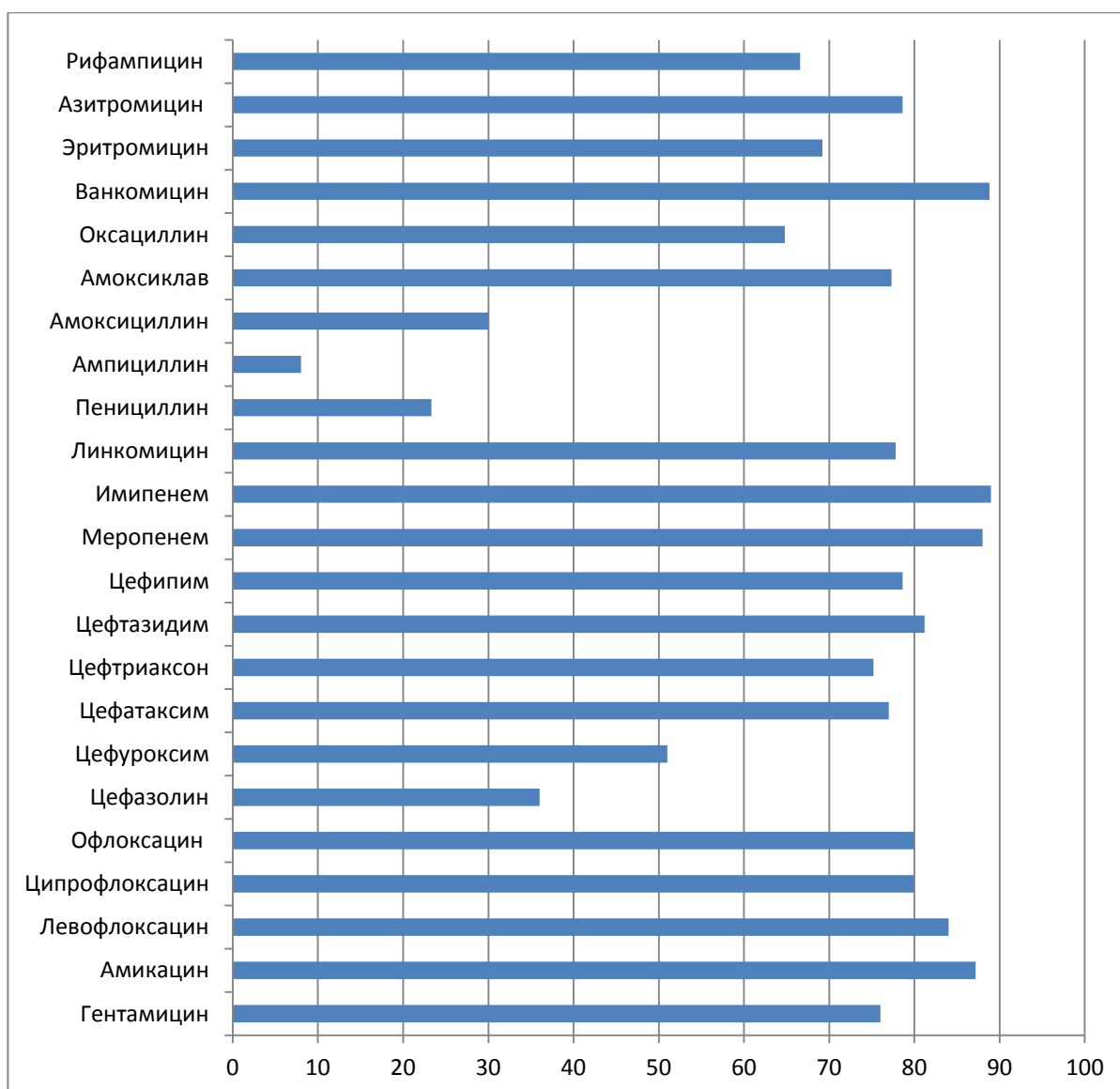


Рисунок 21 – Чувствительность микробных штаммов, высеянных у пациентов с хроническим остеомиелитом

Оценка спектра антибиотикочувствительности грамположительных кокков показала, что чувствительность сохранена к аминогликозидам – гентамицин (80%), амикацин (92,3%), цефалоспорином III поколения – цефотаксим (86,4%), цефтриаксон (78,3%), цефтазидим (86,4%), цефипим (75%), к фторхинолонам – ципрофлоксацин (89,6%) и левофлоксацин (80,6%), к гликопептидам – ванкомицин (93,3%), к карбопенемам – меропенем (89,1%), имипенем (89,1%), о чем свидетельствует таблица 12. Отмечается снижение чувствительности к бензилпенициллину – 19,7%, ампициллину – 24%, цефазолину – 45%. Из группы цефазолоспоринов наибольшая резистентность отмечается у цефазолина (35%), при этом отмечается увеличение умеренно резистентных штаммов к этим и другим антимикробным препаратам.

Таблица 12 – Антибиотикочувствительность грамположительных кокков, высеянных у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом ОЦТО им Х.Ж. Макажанова

Антибиотики	Количество штаммов (%)		
	S *% (95%ДИ)	I**% (95%ДИ)	R ***% (95%ДИ)
Пенициллины			
Бензилпенициллин	19,7 (10,6;31,84)	21,3 (11,86;33,68)	59 (45,68;71,45)
Ампициллин	24 (9,36;45,13)	20 (6,83;40,70)	56 (35,54;75,6)
Амоксициллин	35 (26,77;43,63)	25 (17,88;33,28)	40 (31,72;49,04)
Амоксиклав	77,8 (68,3;84,72)	11,1 (6,45;19,36)	11,1 (5,77;18,28)
Оксациллин	55,9 (42,4;68,84)	23,8 (13,62;36,59)	20,3 (10,98;32,83)
Цефалоспорины			
Цефазолин	45 (36,77;54,35)	20 (6,83;40,70)	35 (26,77;43,63)
Цефуроксим	70 (55,9;81,2)	5 (2,2;10,6)	25 (17,88;33,28)
Цефтриаксон	78,3 (62,9;88,8)	8,7 (1,07;28,04)	13 (2,78;33,59)
Цефотаксим	86,4 (75,69;93,57)	6 (1,68;14,80)	7,6(2,51;16,80)
Цефтазидим	86,4 (75,69;93,57)	6 (1,68;14,80)	7,6(2,51;16,80)
Цефепим	75 (50,9;91,34)	15 (3,21;37,89)	10(1,23;31,7)
Карбапенемы			
Меропенем	89,1 (76,43;96,38)	10,9 (2,42;20,79)	0
Имипенем	89,1 (76,43;96,38)	10,9 (2,42;20,79)	0
Аминогликозиды			
Гентамицин	80 (72,49;86,71)	13 (2,78;33,59)	7(0,85;22,77)
Амикацин	92,3(86,51;96,31)	7,7(0,19;36,03)	0
Линкомицины (линкозамидов)			
Линкомицин	79 (66,86;98,7)	10,5 (1,3;33,14)	10,5 (1,3;33,14)
Клиндомицин	73,8 (54,43;93,95)	15,7 (3,38;39,58)	10,5 (1,3;33,12)
Гликопептиды			
Ванкомицин	93,3(85,12;97,8)	1,4(0,33;7,21)	5,3(2,2;10,6)
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	89,6(77,34;96,53)	6,2(0,51;14,25)	4,2(0,51;14,25)
Левифлоксацин	80,6(62,53;92,55)	9,7(2,04;25,75)	9,7(2,04;25,75)
Офлоксацин	78,3(62,9;88,8)	8,7(1,07;28,04)	13 (2,78;33,59)
Макролиды			
Эритромицин	69,2(48,21;85,67)	15,4(4,36;34,87)	15,4(4,36;34,87)
Азитромицин	76,9 (5635;91,03)	3,6 (0,1;19,64)	19,5 (6,55;39,35)
Тетрациклины			
Доксициклин	67,6(54,63;92,2)	24,3(11,77;41,20)	8,1(1,70;21,91)
Ансамицины			
Рифампицин	66,6(22,28;95,67)	16,7(0,42;64,12)	16,7(0,42;64,12)
Примечания:			
1 S * - чувствительный			
2 I** умеренно чувствительный			
3 R *** - резистентный.			

Основным представителем Гр(+) кокковой флоры являлся золотистый стафилококк. В результате полученных данных выявлена наибольшая эффективность у ванкомицина (90%), ципрофлоксацина (88,2%), цефалоспоринов – цефотаксима (79%), цефтриаксона (77%), цефтазидима (80%), цефипима (100%), аминогликозидов – гентамицин (91%), амикацин (100%). Высокая резистентность штаммов *S. Aureus* отмечается к бензилпенициллину (67%), ампициллину (71%) и цефазолину (33%) (рисунок 22).

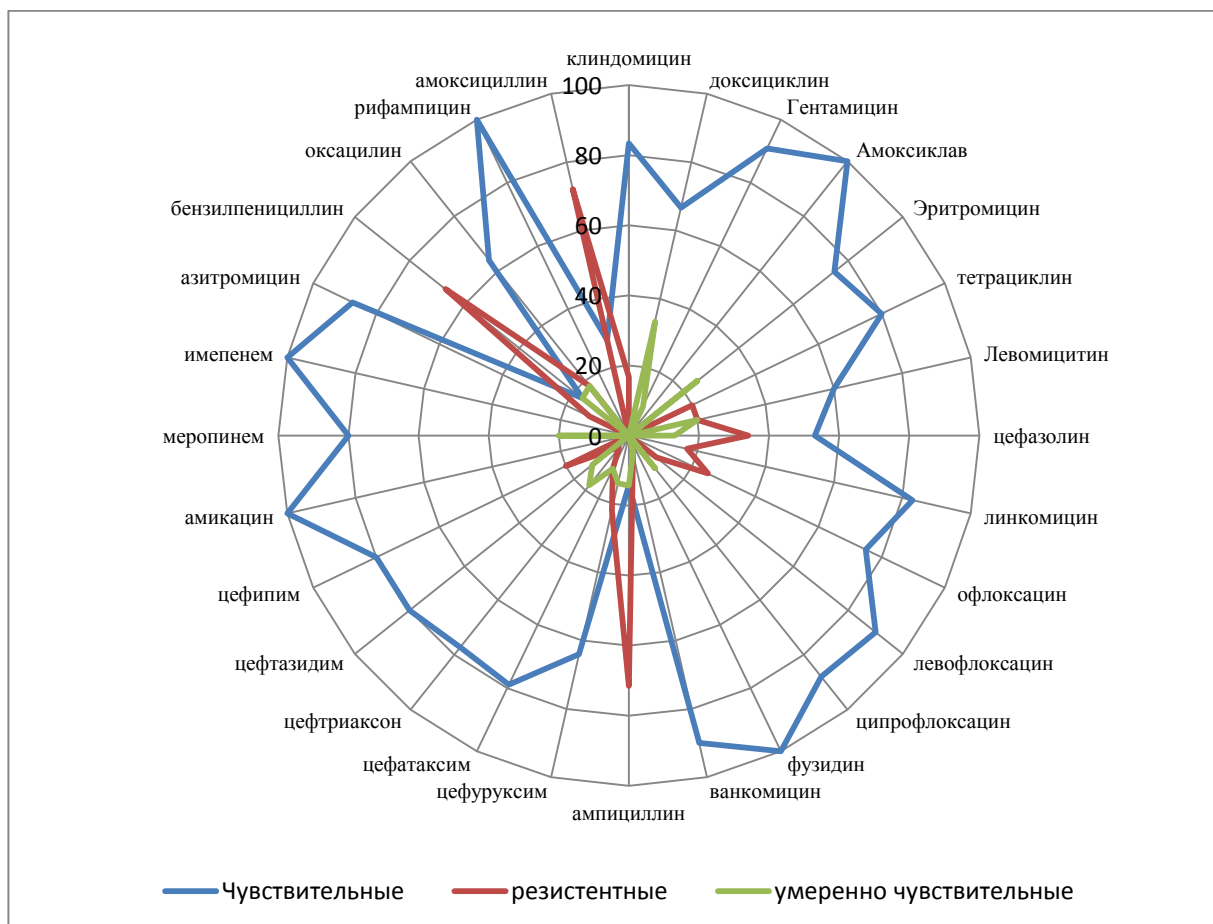


Рисунок 22 – Антибиотикограмма штаммов *S.aureus* у больных хроническим посттравматическим остеомиелитом

У остальных штаммов стафилококков отмечалась высокая чувствительность к основным антибиотикам, единственным препаратом, к которому чаще всего сохранялась резистентность, являлся бензилпенициллин.

Из стрептококков, выраженной резистентностью к микробным препаратам обладал *Str. Agalactiae*. Однако данный штамм встречался в единичном случае. Среди остальных стрептококков резистентных штаммов не обнаружено.

Энтерококки отличались резистентностью к цефазолину, цефаперизолу, канамицину и карбопенициллину. К гентамицину, цефтриаксону, цефотаксиму, цефтазидиму и ванкомицину чувствительность была сохранена.

Анализ антибиотикочувствительности грамотрицательной флоры представлен в таблице 13. Как свидетельствуют данные таблицы, при лечении

грамотрицательной флоры имеется проблема резистентности к препаратам.

Чувствительность сохранена к амикацину (93,1%), меропенему (89,6%), имипенему (89,6%), гентамицину (83,9%), цiproфлоксацину (75,9%), левофлоксацину (86,2%). Выраженная резистентность отмечается к группе пенициллинов – бензилпенициллин (93,1%), ампициллин (93,1%), цефазолину (75,9%), цефуроксиму (62,1%).

Таблица 13 – Антибиотикочувствительность грамотрицательной флоры, высеянной у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом ОЦТО им Х. Макажанова

Антибиотики	Количество штаммов (%)		
	S *% (95%ДИ)	I**% (95%ДИ)	R ***% (95%ДИ)
Пенициллины			
Бензилпенициллин	0	6,9 (0,85;22,77)	93,1 (77,23;99,15)
Ампициллин	0	6,9 (0,85;22,77)	93,1(77,23;99,15)
Амоксициллин	17,2 (5,85;35,77)	13,8(3,89;31,66)	70 (49,17;84,72)
Амоксиклав	0	100 (88,06)	0
Цефалоспорины			
Цефазолин	17,2 (5,85;35,77)	6,9(0,85;22,27)	75,9(56,46;89,7)
Цефуроксим	13,8(3,89;31,66)	24,1 (10,3;43,54)	62,1 (42,46;79,31)
Цефтриаксон	62,07 (42,46;79,31)	30,6 (16,35;48,11)	13,9(4,67;29,5)
Цефотаксим	70 (49,17;84,72)	17,2 (5,85;35,77)	13,8(3,89;31,66)
Цефтазидим	70 (49,17;84,72)	17,2 (5,85;35,77)	13,8(3,89;31,66)
Цефепим	75,9 (56,46;89,70)	13,8(3,89;31,66)	10,3(2,19;27,35)
Карбапенемы			
Меропенем	89,6(72,7;97,81)	6,9(0,85;22,77)	3,5(0,09;17,76)
Имипенем	89,6(72,7;97,81)	10,3 (2,19;27,35)	0
Аминогликозиды			
Гентамицин	83,9(66,27;94,55)	9,7(2,04;25,75)	6,5(0,79;21,42)
Амикацин	93,1(77,23;99,15)	6,9(0,85;22,27)	0
Фторхинолоны			
Цiproфлоксацин	75,9(56,46;89,7)	6,9(0,85;22,27)	17,2 (5,85;35,77)
Левофлоксацин	86,2(68,34;96,11))	0	13,8(3,89;31,66)
Макролиды			
Азитромицин	86,21(68,34;96,11)	10,3 (2,19;27,35)	3,5 (0,09;17,76)
Примечания:			
1 S * - чувствительный			
2 I** - умеренно чувствительный			
3 R *** - резистентный.			

Из семейства энтеробактерий наиболее резистентными к препаратам оказались клебсиеллы. Изоляты клебсиелл оказались резистентны ко многим часто применяемым препаратам, таким как группа пенициллинов –

бензилпенициллин (100%), ампициллин (100%), группа цефазолинов – цефазоллин (100%), цефуроксим (90 %), цефотаксим (13%). Чувствительность клебсиеллы показали к гентамицину (83%), ципрофлоксацину (91%), левофлоксацину (91%), амикацину (91%), меропинем (91%), имепенему (91%). Указанные в обзоре литературы данные о росте резистентности *Enterobacter cloacae*, в нашем исследовании не подтвердились (таблица 14). Широкий доверительный интервал обусловлен небольшим количеством выделенных возбудителей данной группы у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом.

Таблица 14 – Антибиотикочувствительность *Enterobacter cloacae*, высеянных у пациентов с хроническим остеомиелитом ОЦГО им. Х.Ж. Макажанова

Антибиотики	Количество штаммов (%)		
	S * % (95%ДИ)	I *** % (95%ДИ)	R***% (95%ДИ)
Пенициллины			
Бензилпенициллин	0	0	100 (47,82)
Ампициллин	0	20 (0,51;71,64)	80 (28,36;99,49)
Цефалоспорины			
Цефазолин	0	40 (5,27;85,34)	60 (14,66;94,73)
Цефуроксим	20 (0,51;71,64)	40 (5,27;85,34)	40 (5,27;85,34)
Цефтриаксон	60 (14,66;94,73)	40 (5,27;85,34)	0
Цефотаксим	60 (14,66;94,73)	20 (0,51;71,64)	20 (0,51;71,64)
Цефтазидим	60 (14,66;94,73)	40 (5,27;85,34)	0
Цефепим	60 (14,66;94,73)	20 (0,51;71,64)	20 (0,51;71,64)
Карбапенемы			
Меропенем	80 (28,36;99,49)	20 (0,51;71,64)	0
Имипенем	100 (47,82)	0	0
Аминогликозиды			
Гентамицин	60 (14,66;94,73)	20 (0,51;71,64)	20 (0,51;71,64)
Амикацин	80 (28,36;99,49)	20 (0,51;71,64)	0
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	80 (28,36;99,49)	20 (0,51;71,64)	0
Левифлоксацин	80 (28,36;99,49)	0	20 (0,51;71,64)
Офлоксацин	20 (0,51;71,64)	60 (14,66;94,73)	20 (0,51;71,64)
Макролиды			
Азитромицин	60 (14,66;94,73)	20 (0,51;71,64)	20 (0,51;71,64)
Примечания:			
1 S * - чувствительный			
2 I** умеренно чувствительный			
3 R *** - резистентный.			

Самой устойчивой к препаратам группой оказались грамотрицательные неферментирующие бактерии. Данные штаммы бактерий чувствительны к

гентамицину (84,6%), амикацину (92,3%), меропинем (84,6). Однако в группах цефалоспоринов и фторхинолонов отмечался рост резистентности (таблица 15).

Таблица 15 – Антибиотикочувствительность грамотрицательных неферментирующих бактерий, высеянных у пациентов с хроническим остеомиелитом ОЦТО им. Х. Макажанова

Антибиотики	Количество штаммов (%)		
	S* % (95%ДИ)	I** % (95%ДИ)	R *** % (95%ДИ)
Пенициллины			
Ампициллин	0	0	100(75,29)
Цефалоспорины			
Цефазолин	0	7,7 (0,19;36,03)	92,3(55,5;99,75)
Цефутоксим	7,7 (0,19;36,03)	15,4 (1,92;45,45)	76,9 (49,19;94,96)
Цефтриаксон	30,8(9,09;61,43)	23(5,04;53,81)	46,2 (19,22;74,87)
Цефотаксим	46 (19,22;74,87)	38,6(13,86;68,42)	15,4 (1,92;45,45)
Цефтазидим	38,4 (13,86;68,42)	30,8(9,09;61,43)	30,8 (9,09;61,43)
Цефепим	54 (25,13;80,78)	23(5,04;53,81)	23 (5,04;53,81)
Карбапенемы			
Меропенем	84,6 (54,55;98,1)	0	15,4 (1,92;45,45)
Имипенем	84,6 (54,55;98,1)	0	15,4 (1,92;45,45)
Аминогликозиды			
Гентамицин	84,6 (54,55;98,1)	0	15,4 (1,92;45,45)
Амикацин	92,3 (63,97;99,81)	0	7,7(0,19;36,03)
Фторхинолоны			
Ципрофлоксацин	64,5(31,58;86,14)	27,8(9,09;61,43)	7,7(0,19;36,03)
Левифлоксацин	46 (19,22;74,87)	0	54 (25,13;80,78)
Макролиды			
Азитромицин	77 (46,2;94,96)	23(5,04;53,81)	0
Примечания:			
1 S* - чувствительный			
2 I** умеренно чувствительный			
3 R *** - резистентный.			

Наиболее резистентными из всех изолятов оказались псевдомонады. Как видно из рисунка 23 штаммы *Pseudomonas aeruginosa* чувствительны только к гентамицину (100%), амикацину (100%). Псевдомонады резистентны к ампициллину (100%), цефазолину (100%), левофлоксацину (66,7%), ципрофлоксацину (22%), цефутоксиму (66,7%), цефтриаксону (55,6%), цефтазидиму (44%), цефепиму (44%), меропенему (33,3%), имипенему (33,3%).

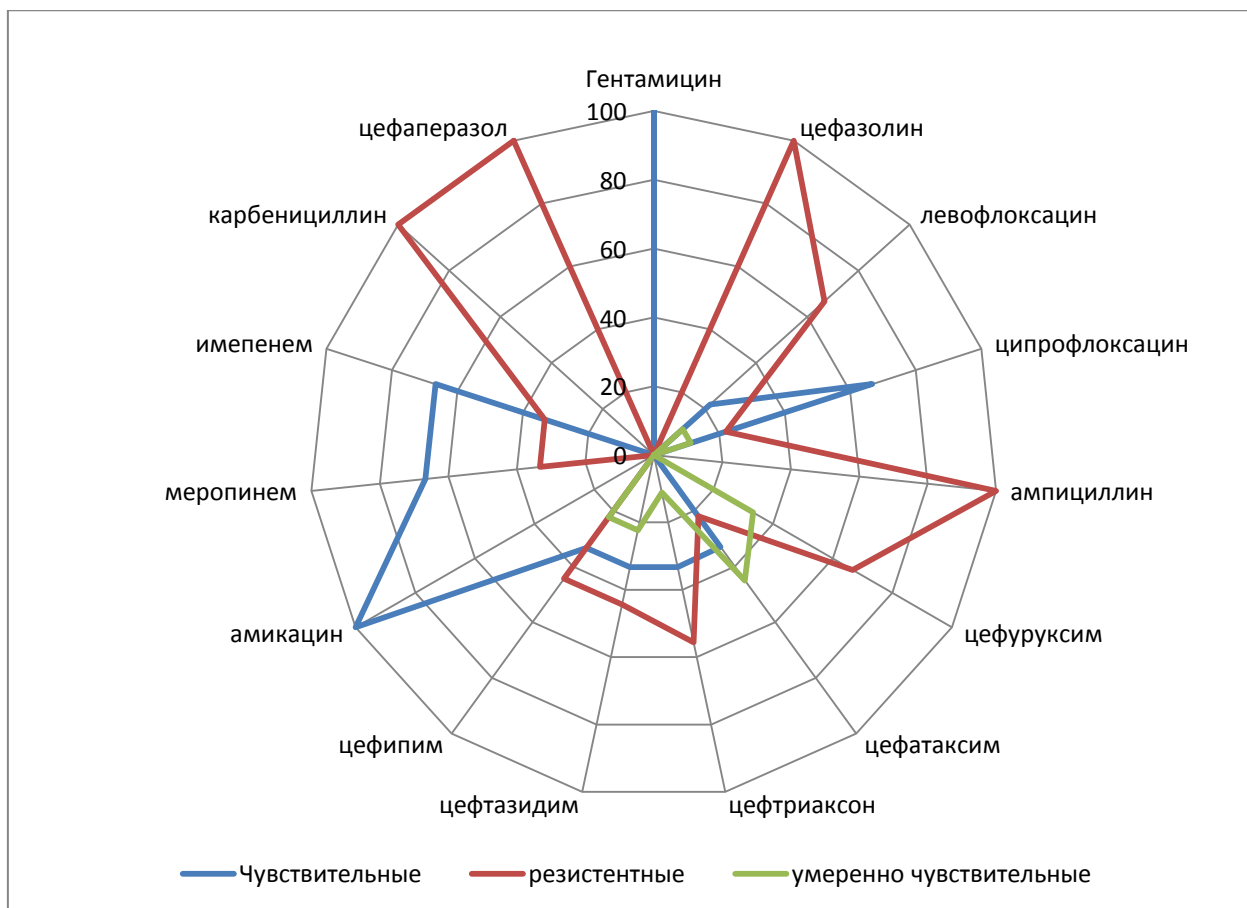


Рисунок 23 – Антибиотикограмма штаммов *Pseudomonas aeruginosa*

Грибы рода *Candida* оказались чувствительны к флуконазолу и интаканазолу (100%), амфотерицину В (75%), клотримазолу (60%), нистатину (50%).

По данным казахстанских ученых определение чувствительности выделенной микрофлоры у пациентов с хроническим остеомиелитом показало высокую чувствительность к цефалоспорином (92,6%), гентамицину (75,8%), полимиксину (82,3%) [13, с. 13; 29, с. 15], фторхинолонам и рост резистентности к препаратам пенициллинового ряда (98,5%), тетрациклину (75,6%) и полусинтетическим пенициллинам (84,3%) [16, с. 44; 32, с. 40; 33, с. 73]. Однако эти данные несколько отличаются от полученных нами.

На основании полученных данных о чувствительности изолятов бактерий, высеянных у пациентов с ХО к антибактериальным препаратам, следует, что назначение в качестве эмпирической терапии группы пенициллинов (бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин и др.) и цефалоспоринов первого и второго поколения (цефазолин, цефуруксим) является недопустимой в связи с высокой резистентностью штаммов к этим препаратам. В качестве экстренной терапии пациентам с неизвестным бактериологическим спектром можно назначить гентамицин или цефалоспорины третьего поколения, в сочетании с фторхинолонами, которые во всех трех группах обладали высокой чувствительностью.

4.3 Лечение пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом с применением биодеградируемого препарата Perossal импрегнированного антибиотиком

При исследовании пациенты были разделены на две группы по 37 пациентов в каждой: основная и группа сравнения. В обеих группах проводилась тщательная хирургическая обработка гнойного очага с иссечением всех нежизнеспособных тканей, включая некротизированную костную ткань. Оперативный доступ зависел от анатомической локализации процесса, рубцовых изменений, расположения свищевых ходов и секвестров. Разрез кожи проводился с иссечением старого рубца и свищей. С целью уточнения протяженности свищевого хода в канал последнего вводили 1% раствор бриллиантовой зелени. Радикальная санация патологического очага состояла из иссечения рубцов, грануляционной ткани, формирующихся секвестров, плохо кровоснабжаемых участков кости в области перелома, тканей вокруг металлофиксаторов. При необходимости производили резекцию кости вплоть до здоровой костной ткани. После иссечения инфицированных участков в пределах здоровой ткани, операционная рана обрабатывалась ультразвуковым диссектором Сонока-180. При необходимости в исследуемой группе пластика проводилась местными тканями. В основной группе пациентам заполняли костный дефект биодеградируемым имплантом Perossal, который предварительно замачивали на десять минут в растворе с антибиотиком, согласно антибиотикочувствительности пациента. В обеих группах послеоперационную рану ушивали, после чего накладывали внешнюю иммобилизацию в виде гипсовой повязки, вид которой зависел от пораженного сегмента. В послеоперационном периоде пациенты получали системную антибиотикотерапию, физиолечение.

Результаты лечения в раннем послеоперационном периоде анализировались на основании заживления раны, лабораторных данных (лейкоциты, СОЭ), наличия рецидива инфекции [147-150].

Анализ заживления операционного доступа основывался на наличии болей в послеоперационном периоде, признаков воспаления, отделяемого гноя из раны, краевых некрозов. Первичным натяжением считали заживление раны без признаков воспаления, отсутствие краевых некрозов при полной состоятельности швов на момент выписки. Заживление раны вторичным натяжением расценивали при возникновении краевых некрозов, необходимости дренирования раны. Распределение пациентов в зависимости от степени заживления ран представлено в таблице 16.

В основной группе первичным натяжением заживление послеоперационной раны проходило у 34 человек (91,9%, 95% ДИ 78,09;98,3), в группе сравнения заживление первичным натяжением выявлено у 27 (73%, 95% ДИ 58,88;86,21). Заживление послеоперационных ран вторичным натяжением в основной группе было меньше, чем в группе сравнения, и составило 3(8,1% 95% ДИ 1,7;21,91). Основными причинами вторичного натяжения в основной группе было развитие краевых некрозов раны. Лечение

краевых некрозов проводилось с помощью перевязок операционной раны с применением различных антисептиков согласно фазе раневого процесса. В результате проведенного лечения рана закрывалась вторичным натяжением, не требуя дополнительных процедур. Основными причинами вторичного заживления ран в группе сравнения являлись необходимость дренирования раны, которые также были купированы с помощью перевязок и наложением вторичных швов.

Таблица 16 – Степень заживления ран у пациентов обеих групп (p<0.05)

Степень заживления раны	Основная группа (%)	Группа сравнения (%)
Первичное натяжение	34 (91,9%)	27 (73%)
Вторичное натяжение	3 (8,1%)	10 (27%)
Примечание – $\chi^2=4,57$ (df=1, χ^2 вычит $> \chi^2$ крит).		

Результаты лечения пациентов с хроническим остеомиелитом обеих групп были условно разделены на хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные (таблица 17). Основными характеристиками по которым проводился анализ результатов были степень заживления раны и наличие рецидива. Хорошим считался результат при полном первичном заживлении раны, отсутствии отделяемого из раны и свищей, отсутствии боли, признаков воспаления, отсутствии рецидива инфекции; удовлетворительным – при наличии небольшого серозного отделяемого, краевого некроза, сохранения болевого синдрома в области раны, отсутствия рецидива. Неудовлетворительным считали результат при наличии рецидива инфекции, который проявлялся наличием функционирующих свищей, боли и воспаления в области послеоперационной раны, требующих повторного оперативного вмешательства.

Анализ данных, приведенных в таблице 17 показывает, что хорошие результаты лечения в основной группе получены у 33 (89,2%, 95% ДИ 74,58-96,97) пациентов, что статистически достоверно больше, чем в группе сравнения – 26 (70,2%, 95% ДИ 50,54;85,0) пациентов. Удовлетворительные исходы лечения были отмечены у 1 больного (2,7 %, 95% ДИ 0,07;14,16) основной группы и у 6 больных (16,2%, 95% ДИ 7,96;35,16) группы сравнения. К удовлетворительным результатам были отнесены пациенты, у которых были выявлены краевые некрозы в процессе лечения, впоследствии купированные перевязкой ран, а также пациенты с наличием болей в пораженном сегменте, которые не требовали госпитализации.

Неблагоприятные исходы, в основной группе были у 3 (8,11%, 95% ДИ 1,7;21,91) пациентов в виде рецидива инфекции в течении года после проведенной операции, в группе сравнения у 5 (13,5%, 95% ДИ 4,54;28,77).

Таблица 17 – Оценка результатов лечения пациентов с ХО в обеих группах

Результат лечения	Основная группа (абс/%)	Группа сравнения (абс/%)
Хороший	33 (86,4%)	26 (70,2%)
Удовлетворительный	1 (2,7%)	6 (16,2%)
Неудовлетворительный результат	3(8,1%)	5 (13,5 %)
Итого	37 (100%)	37 (100%)
Примечание – $\chi^2=6,1$ (df=2, χ^2 вычит $>$ χ^2 крит, $p = 0,04$)		

Из таблицы 18, в которой приведены сроки пребывания больных в основной и группе сравнения на стационарном лечении следует, что применение Perossal в комплексном лечении больных с остеомиелитическими процессами позволило сократить пребывание в стационаре в среднем на 2,0 к/д с $14,2 \pm 2,5$ (Me(Q25; Q75)13(8;19)) до $12,2 \pm 2,6$ (Me(Q25; Q75) (11(7;16))).

Таблица 18 – Средние сроки стационарного лечения в сравнении

Группы	Сроки пребывания в стационаре (койко-дни)	U-критерий Манна-Уитни	p
Основная группа	$12,2 \pm 2,6$	U=1,5	0,03
Группа сравнения	$14,2 \pm 2,5$		

Сравнение лабораторных показателей проводилось на основе сравнения уровня лейкоцитов и СОЭ до, после операции и на момент выписки в обеих группах.

Уровень лейкоцитов в основной группе составлял $7,9 \cdot 10^9/\text{л} \pm 1,1$ (Me(Q25;Q75) 7(6,1;8,5)) до операции (Var 1); $9,2 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,6$ (Me(Q25;Q75) 9,2(7,5;11,2)) после операции (Var 2) и $8,3 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,4$ (Me(Q25;Q75) 8,5(7,5;9,58)) на момент выписки (Var 3) (рисунок 24).

В группе сравнения уровень лейкоцитов до операции (Var 1) составлял $6,4 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,8$ (Me(Q25;Q75) 6,2(5;8,7)); после операции (Var 2) – $8,37 \cdot 10^9/\text{л} \pm 1,0$ (Me(Q25;Q75) 8,2 (5,6;10,5)) и в момент выписки (Var 3) – $7,25 \cdot 10^9/\text{л} \pm 0,6$ (Me(Q25;Q75) 7,5(6,0;9,0)). Отмечается большой разброс значений в группах (рисунок 25). В момент поступления пациентов, у большинства пациентов уровень лейкоцитов был в пределах нормы, что говорит о низком иммунном ответе на воспаление.

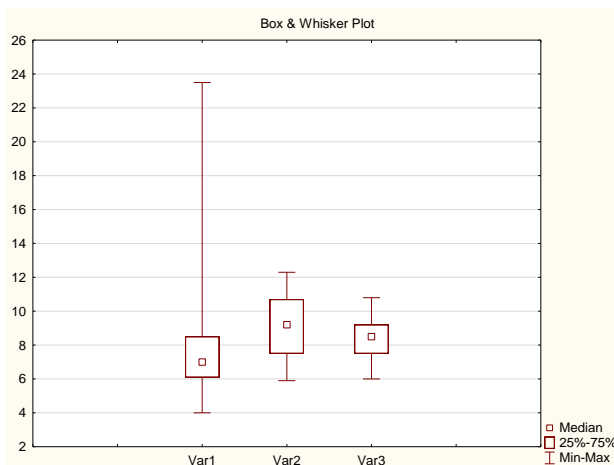


Рисунок 24 – Уровень лейкоцитов в основной группе до/после операции и на момент выписки

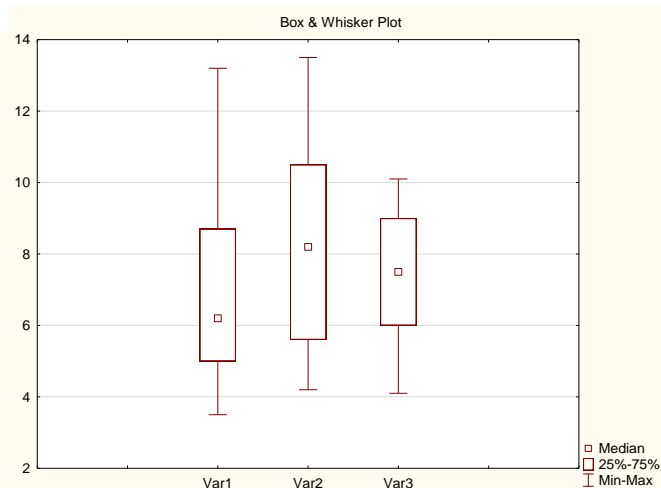


Рисунок 25 – Уровень лейкоцитов в группе сравнения до/после операции и на момент выписки

Сравнение уровня лейкоцитов между группами представлено на графике (рисунок 26). По данным графика видно, что уровень лейкоцитов в основной группе изначально был выше, чем в группе сравнения, однако отличается незначительно и статистически не значимо ($p=0,38$).

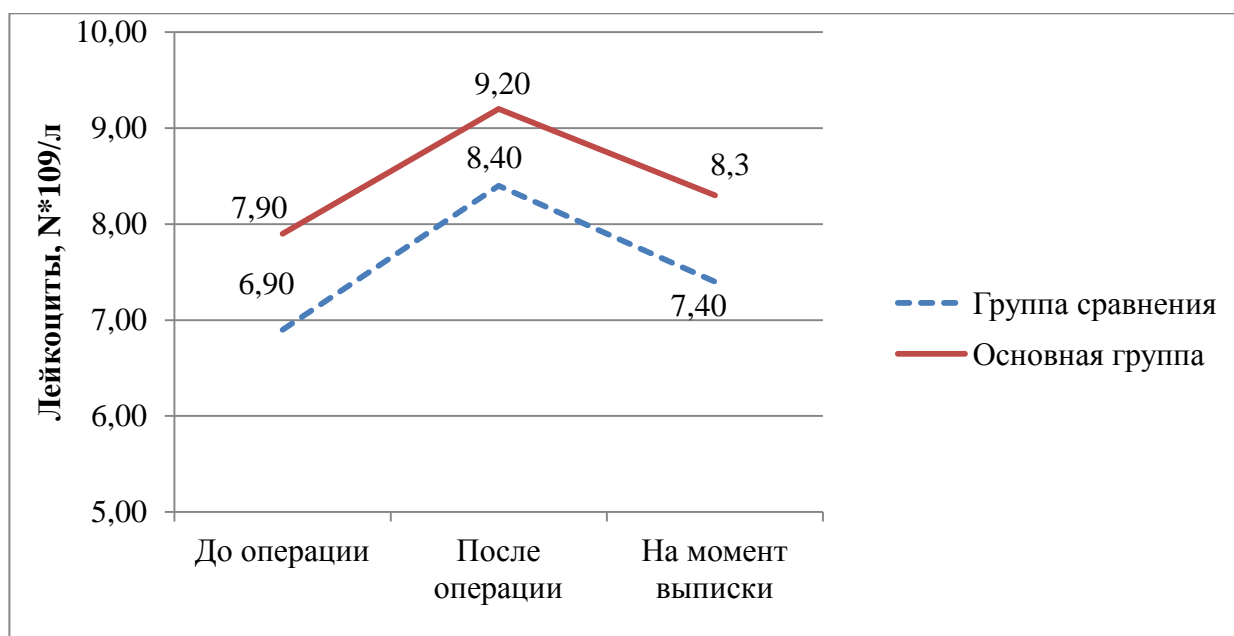


Рисунок 26 – Изменение количества лейкоцитов в период нахождения пациентов в стационаре

Среднее значение СОЭ при поступлении составляло у пациентов основной группы 25,4 мм/ч \pm 4,7 (Me(Q25;Q75) 25(8;18)) при поступлении (Var 1), 29 мм/ч \pm 4,0 (Me(Q25;Q75) 30(8;18)) после операции (Var 2) и 39

мм/ч±4,4 (Me(Q25;Q75) 40 (8;18)) на момент выписки (Var 3). В группе сравнения 20,6 мм/ч±5,0 (Me(Q25;Q75) 18(10;28)) до операции (Var 1), 29,2 мм/ч±4,9 (Me(Q25;Q75) 27(16;40)) после операции (Var 2) и 35,2мм/ч±5,9(Me(Q25;Q75) 34 (22;48)) на момент выписки (Var 3), что также говорит о большом разбросе данных (рисунки 27, 28).

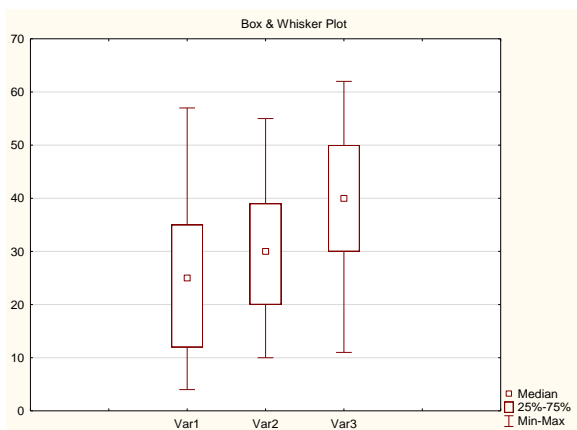


Рисунок 27 – Уровень СОЭ в основной группе до/после операции и на момент выписки

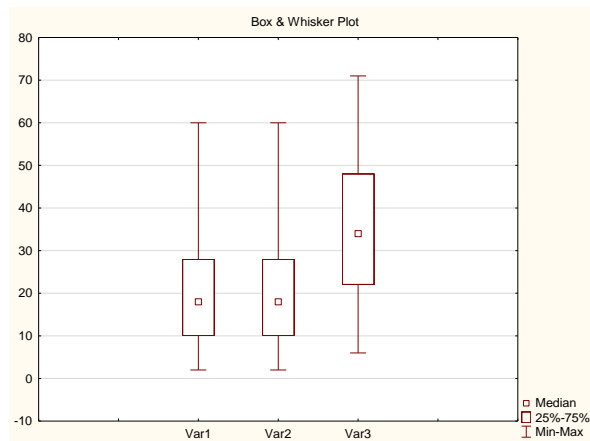


Рисунок 28 – Уровень СОЭ в группе сравнения до/после операции и на момент выписки

Сравнение уровня СОЭ между группами представлено на графике (рисунок 29).

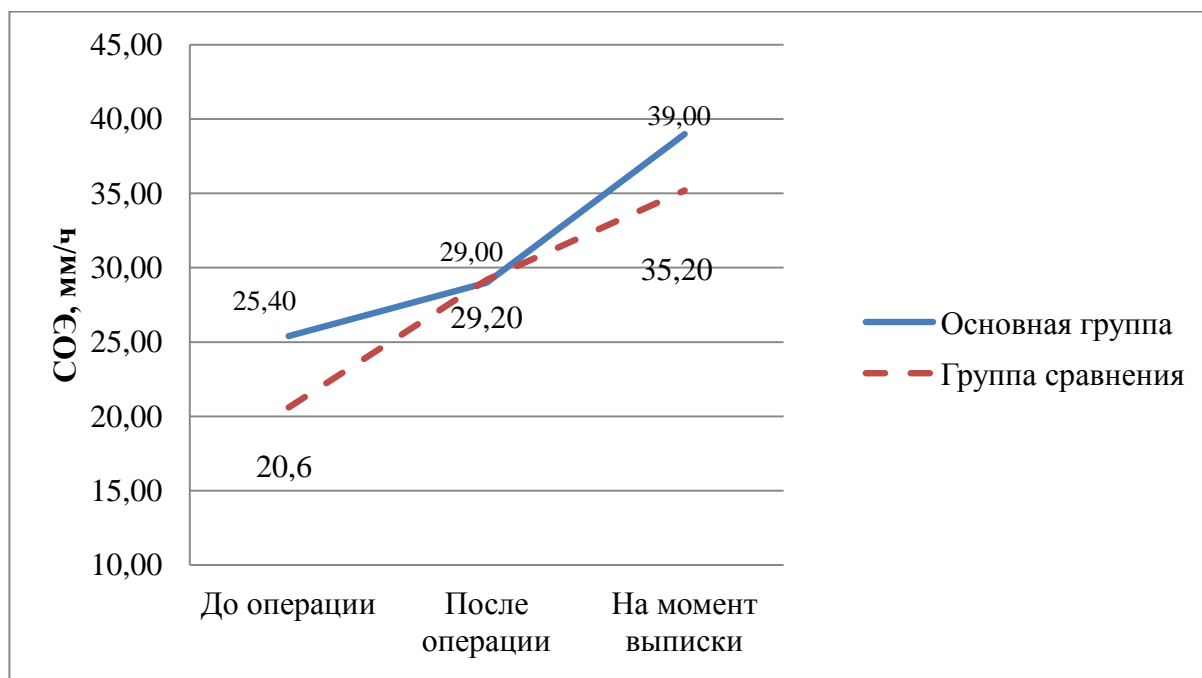


Рисунок 29 – Изменение значений СОЭ в период нахождения в стационаре

По данным графика видно, что уровень СОЭ в обеих группах статистически значимо увеличился на момент выписки по сравнению со значениями до операции и после операции ($p < 0,05$). Межгрупповое различие во время пребывания в стационаре отличалось незначительно и было статистически не значимым ($p > 0,05$). Уровень лейкоцитов и СОЭ в основной группе изначально были выше, чем в группе сравнения.

Динамика биотрансформации препарата Perossal и перестройки костной ткани изучалась на основе анализа рентгенограмм и компьютерных томограмм в течении года. Из таблицы 19 следует, что рентгенологическая картина перестройки гранул Perossal с уменьшением объема остаточной костной полости отмечается в 83,8% случаев, что подтверждено контрольными рентгенологическими исследованиями. В остальных случаях при рентгенологических обследованных достоверных данных за уменьшение костных полостей в виде рентгеновизуализируемой перестройки с замещением полости не выявлено.

Таблица 19 – Динамика биотрансформации препарата Perossal и перестройки костной ткани, полученная при этапных рентгенологических обследованиях

R-графия через 4 недели	R-графия через 8-10 недель	R-графия через 6-12 месяцев
Биотрансформации гранул Perossal не наблюдалось	Частичная резорбция гранул Perossal	У 31 больного отмечалось уменьшение объема остаточной полости с резорбцией гранул препарата Perossal. В 6 случаях данных за уменьшение костных полостей не выявлено, на рентгенограмме прослеживаются гранулы препарата

Как показали результаты исследования, перестройка препарата была заметна лишь через три месяца в виде частичной резорбции гранул (рисунок 30). Через шесть месяцев на рентгенограмме начинается их резорбция на 40-60%, но еще можно различить гранулы импланта. Через год после имплантации перестройка гранул биопластического материала отмечается на 90% (рисунок 31). Прослеживание перестройки гранул в течении года говорит о длительном времени резорбции препарата, которое может проходить в течении нескольких лет.



А – сразу после операции; Б – через 3 месяца

Рисунок 30 – Динамика биотрансформации препарата Perossal и перестройки костной ткани



А) через 6 месяцев; Б) через год

Рисунок 31 – Динамика биотрансформации препарата Perossal и перестройки костной ткани

Клинический пример:

Больной С, 39 лет. Диагноз: Хронический посттравматический остеомиелит костей левой голени, секвестрально- свищевая форма, ложный сустав нижней трети костей левой голени. Травма получена в 2011 г, когда у пациента диагностировали открытый перелом обеих костей левой голени. Оперативное лечение произведено по месту жительства в г. Темиртау. В связи с развитием осложнения проконсультирован в ОЦТО, где было рекомендовано оперативное лечение. Произведены неоднократные корригирующие остеотомии с наложением ВКДО левой голени. Впоследствии у пациента в области голеностопного сустава открывались свищи, в связи с этим было предложено оперативное лечение.

При бактериологическом исследовании отделяемого из свища выделен *Staphylococcus saprophyticus*, который был чувствителен к цефтазидиму, цефтриаксону, ципрофлоксацину, гентамицину, устойчив к пенициллину, ампициллину, цефазолину, цефуроксиму, канамицину. При поступлении пациенту провели фистулорентгенографию (рисунок 32).



Рисунок 32 – Больной С. Рентгенограммы до оперативного лечения

После предоперационной подготовки больному провели оперативное лечение: фистулосеквестрнекрэктомию левой большеберцовой кости, пластика остеомодулирующим препаратом Perossal, импрегнированного 3,0 граммами цефтазидима (рисунок 33). Произведено послойное ушивание всех слоев раны.



Рисунок 33 – Рентгенограмма пациента С. после операции

Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Пациент выписан на амбулаторное лечение. Рецидива инфекции нет.

4.4 Способ лечения пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом, развившегося после интрамедуллярного остеосинтеза

Постоянное увеличение травм длинных трубчатых конечностей приводит к увеличению хирургической активности. В свою очередь, рост хирургической активности приводит к росту инфекционных осложнений, в том числе и остеомиелиту. Одним из основных методов лечения пациентов с переломами длинных трубчатых костей является интрамедуллярный остеосинтез. Лечение пациентов с остеомиелитом, развившемся после интрамедуллярного остеосинтеза имеет ряд трудностей, так как очаг инфекции располагается не только в области перелома и мягких тканей, но и распространяется по всей длине костно-мозгового канала, в результате контакта кости с интрамедуллярным штифтом. В этом случае для получения хорошего результата лечения необходимо радикально сканировать костно-мозговой канал по всей его протяженности, что представляет ряд трудностей. В отделении гнойной травматологии нами разработан и применяется способ оперативного лечения хронического остеомиелита длинных трубчатых костей при срастающихся переломах [151, 152].

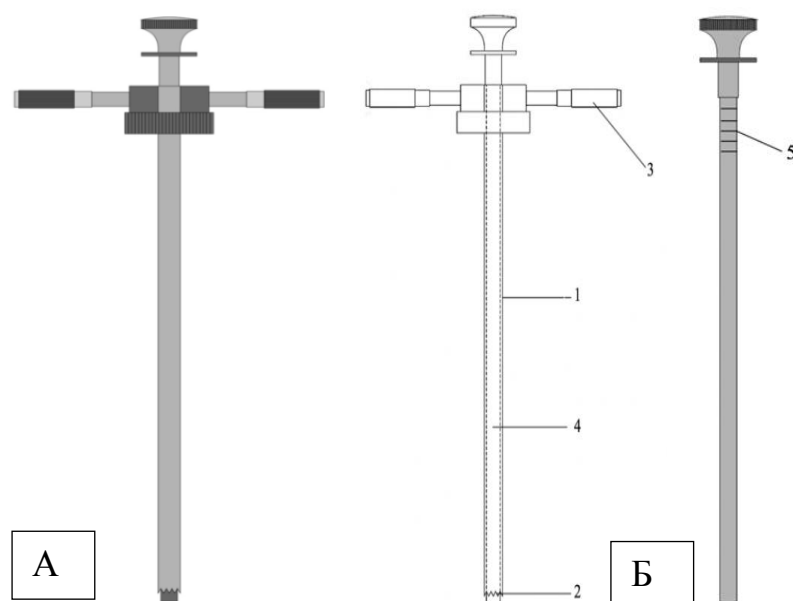
Предлагаемый способ лечения включает в себя малотравматичную технологию обработки костно-мозгового канала и позволяет удалить очаг поражения, обеспечивая высокую эффективность лечения пациентов с хроническим остеомиелитом, развившегося после интрамедуллярного остеосинтеза. Вмешательство выполняли под общей анестезией на ортопедическом столе с использованием рентгенологического электрооптического преобразователя (ЭОП). При наличии свищей и гнойного отделяемого проводили фистулонектомию с иссечением рубцов, свищей и некротизированных тканей. В зависимости от пораженного сегмента проводился послойно проксимальный или дистальный доступ к костно-мозговому каналу (при повреждении плечевой кости через большой бугор, при повреждении бедра через большой вертел, при повреждении голени через бугристость). Длина разреза составляла около 5 см.

При наличии металлофиксатора его удаляли. Удаление омертвевших тканей и грануляций и заполнение костно-мозгового канала производили с помощью разработанного специального устройства, представляющего собой цилиндрический стержень, внутри которого расположен поршень для дозированного введения импланта. Длинный стержень на конце имеет зубцы в виде цилиндрической фрезы для просверливания склеротически измененных тканей и забора спонгиозной аутокостной ткани. Способ позволяет закрытым способом произвести обработку первичного очага инфекции, секвестронектомию и заполнение костного дефекта по всей длине костно-мозгового канала со стимуляцией остеогенеза и длительным локальным высвобождением антибиотика (рисунок 34).



Рисунок 34 – Вид разреза

После проведения дебриджемента костно-мозговой канал промывали под давлением растворами антисептиков с применением пульс-лаваж системы с целью удаления мелких осколков и остатков некротизированной ткани. Операцию заканчивали укладкой остеомоделирующего препарата Perossal по всей длине костно-мозгового канала, после чего рану послойно ушивали. Препарат предварительно импрегнировали антибиотиком по описанной ранее методике. Тщательная хирургическая обработка кости изнутри из минимального доступа уменьшает травматичность операции и позволяет достичь хороших результатов в лечении хронического остеомиелита. Минимизировать травматичность помогает предлагаемая конструкция, которая позволяет удалить рубцовые ткани и стимулирует остеогенез без вскрытия области повреждения со стороны костно-мозгового канала. Наличие длинного цилиндрического стержня и толкателя позволяет заполнить костно-мозговой канал любым остеопластическим материалом по всей длине костно-мозгового канала. Это преимущество позволяет использовать его для заполнения костных дефектов аллотрансплантатами с созданием депо не только антибиотиков, но и остеостимулирующих препаратов. По данной методике разработана и подана заявка на патент. Предлагаемое устройство (рисунок 35) для введения имплантов интрамедулярно через костномозговой канал состоит из цилиндра (1) с рабочей частью, которая имеет, на своем дистальном конце режущую кромку в виде цилиндрической фрезы (2), а на проксимальном для удобства просверливания разъемные рукоятки (3). Внутри устройства расположен толкатель (4), выполненный в виде поршня и штока. Ход толкателя вверх неограничен. Он может свободно выходить из цилиндрической трубки. Это необходимо для того, чтобы при установке с помощью штока можно было установить остеопластический препарат в области очага под контролем ЭОП.



А) устройство в продольном разрезе; Б) 1- цилиндрическая трубка; 2 – фреза; 3 – съемные рукоятки; 4 – толкатель; 5 – шкала измерения

Рисунок 35 – Устройство в собранном виде

В случае отсутствия ЭОП для установки трансплантата на толкателе и цилиндрической трубке имеется сантиметровая шкала, с помощью которой можно измерить длину костно-мозгового канала. Данное устройство легко разбирается по частям и стерилизуется.

Таким образом, предлагаемое устройство для обработки костно-мозгового канала в отличие от других устройств, производит обработку и резекцию внутренних стенок костно-мозгового канала за счет режущей части на его конце, позволяет провести санацию внутрикостной полости изнутри малоинвазивно из небольшого разреза кожи. Данный способ лечения апробирован у 6 пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом бедра. Все пациенты были трудоспособного возраста от 28 до 37 лет. В анамнезе заболевания перелом бедренной кости, который был сопоставлен с помощью блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС). В течение полугода перелом осложнился ХПО. До настоящего лечения пациенты были неоднократно прооперированы по этому поводу без должного эффекта.

Ниже приведены клинические примеры использования данного метода лечения.

1-й клинический случай. Больной Н. 28 лет (№ 2596), поступил на стационарное лечение с диагнозом: хронический посттравматический остеомиелит правого бедра, секвестральная форма. Консолидированный перелом средней трети правого бедра, состояние после блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС). Пациент поступил с жалобами на боли в области коленного сустава справа, ограничение движения в коленном

суставе. Из анамнеза со слов больного, известно, что получена травма 11.2014г. при ДТП. Лечился в г. Алматы, где произведена открытая репозиция, БИОС правой бедренной кости. Перелом осложнился развитием хронического остеомиелита, далее лечился по месту жительства. В июле 2015 г. оперирован по поводу несращения правой бедренной кости в г. Астане, где произведено удаление БИОС, наложен ретроградный БИОС правой бедренной кости. Амбулаторно у больного ухудшилось состояние, появилась температура тела с подъемами до 39⁰С, в области правой нижней конечности появились боли. В связи с появлением вышеуказанных жалоб обратился в ОЦТО им.проф. Х.Ж. Макажанова. Локально: больной передвигается самостоятельно. В области правого тазобедренного и коленного сустава имеются послеоперационные рубцы без признаков воспаления. При пальпации болезненность в правом бедре. Движения в правом тазобедренном суставе и коленном суставе ограничены. Отмечается отек коленного сустава. Пальцы стоп теплые, чувствительных нарушений нет. Результат бактериального исследования при поступлении показал смешанную микрофлору *S.aureus* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. Доминирующий патоген *S.aureus* чувствителен к оксациллину, цефтазидиму, цефтриаксону, цiproфлоксацину, гентамицину, устойчив к ампициллину, цефазолину, цефуросиму, канамицину. Больному произведена компьютерная рентгенограмма, на которой определялось утолщение кортикального слоя с элементами деструкция костной ткани, слабokonсолидируемый перелом, блокирующий интрамедуллярный остеосинтез (рисунок 36).



Рисунок 36 – КТ правой бедренной кости до операции

Произведена операция: удаление металлофиксатора с шурупами, промывание коленного сустава и закрытие место выхода гвоздя с помощью

костного трансплантата, взятого с крыла подвздошной кости. Рана в области коленного сустава послойно ушита. Через небольшой разрез в области большого вертела произведена санация костно-мозгового канала, секвестрэктомия. Удаление омертвевших тканей и грануляций провели при помощи предложенного устройства. После чего костно-мозговой канал промывали с применением пульс лаваж систем под давлением растворами антисептиков с целью удаления мелких осколков и остатков некротизированной ткани. Осуществлена пластика костномозговой полости остеомодулирующим препаратом Perossal, импрегнированный цефтазидимом 6,0. Рана зашита (рисунок 37). Проведена антибактериальная терапия в течение 14 дней. Локально, в результате проведенного лечения: больной активен, ходит при помощи костылей, без нагрузки на оперированную конечность. Сохраняется умеренный отек правого коленного сустава.



Рисунок 37 – Рентгенограмма правой бедренной кости пациента с ХО после операции в прямой и боковой проекции

Послеоперационные раны под повязками сухие. Швы сняты амбулаторно. Рана зажила первичным натяжением. На рентгенограмме через год отмечается частичная резорбция гранул в костно-мозговом канале, признаков инфекционного процесса нет. Больной передвигается с полной нагрузкой на обе конечности (рисунки 38, 39). Через год после операции у пациента достигнута стойкая ремиссия, он смог полностью вернуться к работе без каких-либо ограничений.



Рисунок 38 – КТ правой бедренной кости через год после операции



Рисунок 39 – КТ правой бедренной кости через год после операции

2-й клинический случай. Больной М., 36 лет (№2240). Поступил с диагнозом: хронический посттравматический остеомиелит средней трети правой бедренной кости, свищевая форма, в стадии обострения. Консолидирующийся перелом средней трети правого бедра. Состояние после блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС). Травма получена за год до поступления. После травмы произведена операция БИОС. Послеоперационный период спустя 3 месяца осложнился остеомиелитом. После этого находился неоднократно на стационарном лечении.

При поступлении локальный статус: больной ходит с помощью ходунков, прихрамывает на правую ногу. При осмотре правое бедро отечно, увеличено в объеме, отмечает резкие боли. Движения в правом коленном и тазобедренном

суставах ограничены. Чувствительность и движение пальцев стопы не нарушены, на ощупь теплые.

При бактериологическом исследовании отделяемого из свища выделен *S. Aureus*. На R–грамме правого бедра в 2-х проекциях от 09.05.2016г.: в проекции средней трети – нижней трети диафиза бедра отмечается деструкция костной ткани с выраженными периостальными наложениями, БИОС (рисунок 40).



Рисунок 40 – Больной М. Рентгенограммы до оперативного лечения

Произведена операция: удаление металлофиксатора, санация костно-мозгового канала, предложенным методом, секвестрэктомия из проксимального доступа разрезом 5 см. Пластика костномозговой полости выполнена остеомодулирующим препаратом Perossal, импрегнированный цефтазидимом 6,0 (рисунок 41). Рана послойно зашита. Послеоперационный период протекал без особенностей. Проведена антибактериальная терапия в течение 14 дней. Больной выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.



Рисунок 41 – Больной М. Рентгенограмма после оперативного лечения

Однако спустя месяц после операции пациент упал дома и снова сломал бедренную кость, в связи с чем был вновь госпитализирован (рисунок 42).



Рисунок 42 – Больной М. Рентгенограмма спустя 1 месяц после оперативного лечения

В отделении ему наложена кокситная гипсовая повязка в последующем, пациент в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.



Рисунок 43 – Больной М. Рентгенограмма спустя 6 месяцев после оперативного лечения

Рецидива в течение полутора лет не наблюдалось. Больной передвигается самостоятельно, отмечается ограничение движений в правом коленном суставе (рисунки 44, 45).



А) спустя 9 месяцев; Б) спустя 1 год

Рисунок 44 – Больной М. Рентгенограммы спустя 9 месяцев и спустя 1 год после оперативного лечения



Рисунок 45 – Вид конечности через год

Как показывают приведенные клинические примеры, санация костно-мозгового канала с последующим его заполнением по всей длине биodeградируемым имплантом, импрегнированный антибиотиком предложенным способом позволяет достичь ремиссию хронического остеомиелита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение хронического остеомиелита является одной из актуальных проблем современной медицины. Несмотря на создание новых антимикробных препаратов и применение современных технологий во время операций частота неудовлетворительных результатов и рецидивов остается на прежнем уровне. Сегодня лечение хронического остеомиелита состоит из системной терапии антибиотиками и радикальной хирургической обработки очага костной инфекции. Как показало исследование, основными проблемами в лечении ХО является незнание микробного пейзажа, рост и постоянное изменение антибиотикорезистентности микробных штаммов в стационаре, низкая концентрация антибиотика в очаге инфекции из-за недостаточного кровоснабжения некротических тканей. Проблемами хирургического лечения является трудность проведения радикальной хирургической обработки из-за распространенности процесса между мягкими тканями и металлическими конструкциями, возможность персистенции микробных штаммов внутриклеточно, наличие дефектов костной ткани после проведенной обработки. Исходя из вышеперечисленных проблем, можно сделать вывод, что для успешного лечения ХО необходимо знание антибиотикорезистентности микробного спектра для назначения эффективного этиологического лечения, обеспечение тщательной хирургической обработки очага инфекции, увеличение локальной концентрации антибиотика в ране и заполнение образовавшегося после обработки костного дефекта.

Для решения вышеперечисленных проблем нами проведен анализ 220 бактериологических исследований у пациентов, находящихся на лечении в гнойном отделении ОЦТО имени проф. Х.Ж. Макажанова, г. Караганды с 2015 по 2017 г. с диагнозом ХО. Для сохранения и последующего анализа данных создана система регистрации пациентов с ХО, которая позволяет фиксировать клинические, лабораторные и инструментальные данные, проводить мониторинг и прогноз изменений состава микроорганизмов, вызывающих остеомиелит. Знание изменений микробного спектра и антибиотикочувствительности пациентов с хроническим остеомиелитом позволит лечебным учреждениям назначить полноценную этиологическую и патогенетическую терапию, подобрать эмпирическую терапию до прихода бактериологического анализа, менять ее в динамике. В процессе работы клинический фармаколог сможет выводить неэффективные препараты из применения, тем самым позволяя препарату «отдохнуть» от внутригоспитальной устойчивости, создавая резерв из применяемых препаратов, без поиска новых форм антибиотиков. Немаловажен и тот факт, что анализ флоры стационара позволит заняться реальным, долгосрочным планированием закупок противомикробных препаратов в больницах, стандартизирует технологию определения спектра в лабораториях. В случае внедрения и объединения регистров хирургических и терапевтических стационаров с программой КМИС опция планирования может осуществляться

по всему городу, области и при метаанализе в стране. Это приведет к колоссальной экономии средств из бюджета и позволит выстроить политику антибиотикотерапии основанную на доказательной базе.

Второй этап диссертационной работы был основан на сравнительном анализе результатов лечения 74 пациентов с ХО, находившихся на лечении в гнойном отделении ОЦТО имени проф. Х.Ж Макажанова с 2015 по 2017 годы. Из них 37 больным (основная группа) проведена операция фистулосеквестронекроэктомиа с последующим заполнением костной полости остеомоделирующим препаратом Perossal, который был заранее импрегнирован антибиотиком согласно антибиотикочувствительности. У 37 пациентов группы сравнения применены традиционные методы лечения.

Тщательную хирургическую обработку гнойного очага инфекции сочетали с дополнительной обработкой с помощью ультразвукового диссектора Sonosa.

С целью увеличения концентрации антибиотика в ране был использован биодеградируемый пластический материал Perossal, который предварительно импрегнировали антибиотиком. Данный материал не только увеличивал концентрацию антибиотика, обеспечивая длительное его выведение, но и заполнял образованный после дебриджемента дефект костной полости.

По возрастному составу, анамнезу заболевания, давностью травмы сравниваемые группы больных имели незначительные различия и были сопоставимы между собой. Для выявления и сравнения влияния вида лечения и длительности послеоперационной реабилитации проведена оценка результатов лечения по следующим критериям: виду заживления раны, лабораторным изменениям, результатам лечения, наличию рецидива инфекции.

На основании данных, полученных в диссертационной работе можно сделать следующие выводы:

1) анализ микробной флоры показал, что основным возбудителем хронического посттравматического остеомиелита остаются грамположительные бактерии, доля которых составляет 74,2%, 95% ДИ (67,1;80,4), на втором месте находятся энтеробактерии – 16,3%, 95% ДИ (11,2;22,6), на третьем оказались неферментирующие грамотрицательные бактерии – 7,3%, 95% ДИ (3,95;12,17), затем грибы рода *Candida* – 2,2%, 95% ДИ (0,6;5,7). Ассоциации микроорганизмов встречаются в 11,4%, 95% ДИ (7,5;16,3). Золотистый стафилококк остается основным возбудителем хронического остеомиелита – 42,7%, 95% ДИ (35,3;50,3). В тоже время мониторинг видового состава микроорганизмов за 2015-2017 гг показал статистически значимое увеличение доли грамотрицательных бактерий с 16% до 29% ($p < 0,05$);

2) изучение чувствительности микроорганизмов, выделенных у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом к антимикробным препаратам показал высокий уровень резистентности у Гр(+) и Гр(-) микроорганизмов к природным и к незащищенным полусинтетическим пенициллинам (бензилпенициллин – 61,6 %, 95% ДИ (54,51;68,30), ампициллин – 72, 95% ДИ(65,2;78,1), амоксициллин – 45%, 95% ДИ (38,47;52,17), и

цефалоспорином 1-2 поколения (цефазолин – 38,9% 95% ДИ (32,21;45,62), цефуроксим – 30 %, 95% ДИ (24,67;37,4)). Наибольшая резистентность к антибактериальным препаратам выявлена у грамотрицательных неферментирующих бактерий. У данной группы выявлена резистентность к пенициллинам, цефалоспорином 1-2 поколения, цефалоспорином третьего поколения (цефтриаксону – 45,5% 95% ДИ (24,4;67,8), цефтазидиму – 36,4%, 95% ДИ (17,2;59,3), цефотаксиму – 27,3%, 95% ДИ (10,8;50,2), цефепиму – 22,7%, 95% ДИ (7,8;45,4);

3) разработанная автоматизированная информационная система «Способ регистрации и оценки лечения пациентов с хроническим остеомиелитом» позволяет регистрировать более 30 параметров клинических, лабораторных и инструментальных исследований, проводить мониторинг и прогнозировать изменение микробного спектра и антибиотикорезистентности возбудителей хронического остеомиелита в лечебном учреждении;

4) сравнительный анализ клинической эффективности оперативного лечения хронического посттравматического остеомиелита в исследуемых группах показал уменьшение частоты возникновения послеоперационной раневой инфекции с 27% случаев до 8,1% ($p < 0.05$) в основной группе. Количество рецидивов инфекции уменьшилось в 1,5 раза в основной группе по сравнению с группой сравнения ($p = 0,04$). Сроки госпитализации сократились с $14,2 \pm 2,5$ в группе сравнения до $12,2 \pm 2,6$ койко-дней в основной ($p = 0,03$);

5) метод лечения хронического интрамедуллярного остеомиелита с использованием разработанного устройства позволяет провести хирургическую санацию кости и осуществить введение биодеградируемого препарата с антибиотиком на всей протяженности костно-мозгового канала, сократив длину хирургического доступа с 12-15 см. до 5 см.

Практические рекомендации

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

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

Анализ чувствительности микробных штаммов вызывающих хронический посттравматический остеомиелит показал, что для срочной антибиотикотерапии рекомендуются следующие антибиотики: сочетание гентомицина или цефалоспоринов 3 поколения с фторхинолонами. Для регистрации и анализа динамики изменений клинико-лабораторных и

инструментальных данных, а также результатов лечения пациентов с хроническим остеомиелитом рекомендуется использовать в специализированных отделениях разработанную систему регистрации данных пациентов с ХО. Внедрение данной системы позволит проводить анализ изменений бактериологического спектра и антибиотикочувствительности в ЛПУ, а также проводить динамическое наблюдение за результатами лечения.

Для повышения эффективности оперативного лечения пациентам с хроническим остеомиелитом рекомендуется применять системную антибиотикотерапию одновременно с локальным транспортом антибиотиков непосредственно в очаг инфекции. Применение разработанного устройства для доставки биodeградируемого материала Perossal в гнойно-некротический очаг уменьшает травматичность операции, позволяет закрыть дефект костной ткани с одновременным сохранением высокой концентрации антибиотиков непосредственно в очаге инфекции.

У пациентов с хроническим интрамедулярным остеомиелитом рекомендуется проводить хирургическую санацию кости и осуществлять введение биodeградируемого препарата с антибиотиком по всей протяженности костно-мозгового канала.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Lew D.P., Waldvogel F.A. Osteomyelitis // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, Iss. 9431. – P. 369-379.
- 2 Ключин Н.М., Шляхов В.И., Чакушиш Б.Э., Злобин А.В., Бурнашов С.И., Абабков Ю.В., Михайлов А.Г. Чрезкостный остеосинтез в лечении больных с хроническим остеомиелитом после эндопротезирования крупных суставов // *Гений ортопедии*. – 2010. – №2. – С. 37-42.
- 3 Uskoković V., Desai T.A. In Vitro Analysis of Nanoparticulate Hydroxyapatite. Chitosan Composites as Potential Drug Delivery Platforms for the Sustained Release of Antibiotics in the Treatment of Osteomyelitis // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2014. – Vol. 103, Iss. 2. – P. 567-579.
- 4 Winkler H. Treatment of chronic orthopaedic infection // *EFORT Open Reviews*. – 2017. – Vol. 2. – P. 7-13.
- 5 Алексеев Д.Г. Комплексное лечение хронического остеомиелита с применением рациональной антиинфекционной химиотерапии и иммунокоррекции: автореф. ... к.м.н. – Самара, 2006. – 143 с.
- 6 Микулич Е.В. Современные принципы лечения хронического остеомиелита // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т. 19, №2. – С. 180-184.
- 7 Gogia J.S., Meehan J.P., Di Cesare P.E., Jamali A.A. Local Antibiotic Therapy in Osteomyelitis // *Seminars in Plastic Surgery*. – 2009. – Vol. 23, №2. – P. 100-107.
- 8 Fleiter N., Walter G., Bösebeck H., Vogt S., Büchner H., Hirschberger W., Hoffmann R. Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis // *Bone Joint Research*. – 2014. – Vol. 3, № 7. – P. 223-229.
- 9 Knaepler H. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery // *International Journal of Surgery*. – 2012. – Vol. 10, № 1. – P. 15-20.
- 10 Nelson C.L. The current status of material used for depot delivery of drugs // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2004. – Vol. 427. – P. 72-78.
- 11 Живцов О.П. Хирургическое лечение остеомиелитических полостных дефектов длинных трубчатых костей с применением остеопластических материалов (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.15. – Новгород, 2015. – 21 с.
- 12 Чолахян А.В. Современные представления о хроническом посттравматическом остеомиелите // *Медицинские науки. Клиническая медицин.* – 2013. – Т. 1, №25. – С. 113-123.
- 13 Мамалинов Г.К. Хирургическое лечение хронического остеомиелита: автореф. дисс. ... д.м.н.: 14.00.27. – Алматы, 2001. – 46 с.
- 14 Aytaç S., Schnetzke M., Swartman B., Herrmann P., Woelfl C., Heppert V., Gruetzner P., Guehring T. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula // *Archives of Orthopaedic and Trauma*

Surgery. – 2014. – Vol. 134, №2. – P. 159-165.

15 van Vugt T.A., Geurts J., Arts J.J. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis // *BioMed Research International*. – 2016. – Vol. 2016. – 9 p.

16 Тулеубаев Б.Е., Кошанова А.А., Сагинова Д.А. Микробный пейзаж у больных хроническим остеомиелитом и бактериологическая эффективность локального транспорта антибиотика на штаммы *S.aureus* // *Медицина*. – Алматы. 2017. – №1. – С. 44-48.

17 Wagner C., Kondella K., Bernschneider T., Heppert V., Wentzensen A., Hänsch G.M. Post-Traumatic Osteomyelitis: Analysis of Inflammatory Cells Recruited into the Site of Infection // *Shock*. – 2003. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 503-510.

18 Issa K., Diebo B.G., Faloon M., Naziri Q., Pourtaheri S., Paulino C.B., Emami A. The Epidemiology of Vertebral Osteomyelitis in the United States From 1998 to 2013. // *Clinical Spine Surgery*. – 2017. – Vol. 31, Iss. 2. – P. 102-108.

19 Fischer B., Vaudaux P., Magnin M., Yousti El Mestikawy, Vasey H., Lew D.P., Proctor R.A. Novel Animal Model for Studying the Molecular Mechanisms // *Journal of Orthopaedic Research*. – 1996. – Vol. 14, Iss. 6. – P. 914-920.

20 Шипицына И.В., Осипова Е.В., Розова Л.В. Адгезивная способность клинических штаммов *enterobacter cloacae*, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, и их чувствительность к антимикробным препаратам // *Новости хирургии*. – 2017. – Т. 25, № 3. – С. 273-279.

21 Costerton W., Veeh R., Shirtliff M., Pasmore M., Post C., Ehrlich G. The Application of Biofilm Science to the Study and Control of Chronic Bacterial Infections // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 112, Iss. 10. – P. 1466-1477.

22 Stewart P.S. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacterial Biofilms // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2002. – Vol. 292, Iss. 10. – P. 107-117.

23 Jiang N., Ma Y.F., Jiang Y., Zhao X.Q., Xie G.P., Hu Y.J., Qin C.H., Yu B. Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A Retrospective Analysis of 394 Consecutive Patients // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 42. – P. 1-7.

24 Hudson M.C., Ramp W.K., Nicholson N.C., Williams A.S., Nousiainen M.T. Internalization of *Staphylococcus Aureus* by Cultured Osteoblasts // *Microbial Pathogenesis*. – 1995. – Vol. 19, Iss. 6. – P. 409-419.

25 Sinha B., François P.P., Nüsse O., Foti M., Hartford O.M., Vaudaux P., Foster T.J., Lew D.P., Herrmann M., Krause K.H. Fibronectin-Binding Protein Acts as *Staphylococcus Aureus* Invasin via Fibronectin Bridging to Integrin Alpha5Beta1 // *Cellular Microbiology*. – 1999. – Vol. 1, Iss. 2. – P. 101-117.

26 Петухов В.И., Булавкин В.П., Окулич В.К., Плотников Ф.В. Рациональное использование антибиотиков в лечении посттравматического остеомиелита с учетом динамики изменения резистентности // *Новости Хирургии*. – 2012. – Т. 20, №12. – С. 76-79.

27 Ключин Н.М., Аранович А.М., Шляхов В.И., Злобин А.В. Новые технологии лечения больных хроническим остеомиелитом – итог сорокалетнего опыта применения метода чрескостного остеосинтеза // *Гений Ортопедии*. – 2011. – № 2. – С. 27-33.

28 Исмаилов А.С., Миронюк Н.В., Исмагамбетова Б.А. Антибиотикотерапия у больных с хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей // *Вестник хирургии Казахстан*. – 2012. – №1. – 203 с.

29 Калина Н.В. Динамика микрофлоры раневого остеомиелита при сочетанном применении имозимазы и лавасепта в лечении больных: автореф. ... к.м.н.: 03.00.07. – Астана, 2002. – 28 с.

30 Ботаев Р.С. Совершенствование диагностики и методов комплексного лечения хронического остеомиелита длинных колостей конечностей: автореф. ... к.м.н.: 14.00.22. – Астана, 2007. – 22 с.

31 Ciampolini J., Harding K.G. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? // *Postgraduate Medical Journal*. – 2000. – Vol. 76, Iss. 898. – P. 479-483.

32 Вишневский А.А., Бабак С.В. Неспецифический остеомиелит позвоночника, вызванный метициллин-резистентным стафилококком: рациональная антибиотикотерапия // *Трудный пациент*. – 2014. – Т. 12, №3. – С. 39-44.

33 Федянин С.Д., Окулич В.К., Конопелько Е.А., Коваленко А.А., Криштопов Л.Е., Сачек М.Г., Соколовский В.О. Сравнительный анализ этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам основных возбудителей хирургических инфекций в стационарах города витебска // *Вестник ВГМУ*. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 73-79.

34 Moran E., Byren I., Atkins B.L. The diagnosis and management of prosthetic joint infections // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 65, Iss. 3. – P. 45-54.

35 Jorge L.S., Chueire A.G., Baptista Rossit A.R. Osteomyelitis: a current challenge // *The Brazilian Journal Infections Diseases*. – 2010. – Vol. 14, Iss. 3. – P. 310-315.

36 Crnich C.J., Safdar N., Maki D.G. Infections Associated with Indwelling Medical Devices. – Washington: ASM Press, 2001. – P. 173-209.

37 Gomes D., Pereira M., Bettencourt A.F. Osteomyelitis: an overview of antimicrobial therapy // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Science*. – 2013. – Vol. 49, № 1. – P. 13-27.

38 Niama H. Management of Chronic Osteomyelitis // *Al – Kindy Col Med Journal*. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 103-107.

39 Chihara S., Segreti J. Osteomyelitis // *Disease-a-Month*. – 2010. – Vol. 56, Iss. 1. – P. 6-31.

40 Mackowiak P.A., Jones S.A., Smith J.W. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis // *JAMA*. – 1978. – Vol. 239, Iss. 26. – P. 2772-2775.

41 Calhoun J.H., Mader J.T. *Musculoskeletal Infections*. – FL: CRC Press, 2003

– 648 p.

42 Кошанова А.А., Абиев Т.М., Горошко О.В., Сагинова Д.А. Описание микробного пейзажа у больных с хроническим остеомиелитом на базе гнойного отделения «ОЦТО имени профессора Х.Ж. Макажанова» // Травматология және ортопедия. – 2017. – № 3-4 (41-42). – С. 186-191.

43 Caputo G.M., Cavanagh P.R., Ulbrecht J.S., Gibbons G.W., Karchmer A.W. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes // The New England Journal of Medicine. – 1994. – Vol. 331, Iss. 13. – P. 854-860.

44 Zuluaga A.F., Galvis W., Saldarriaga J.G., Agudelo M., Salazar B.E., Vesga O. Etiologic Diagnosis of Chronic Osteomyelitis // Arch Intern Med. – 2006. – Vol. 166, Iss. 1. – P. 95-100.

45 Mousa H.A. Evaluation of sinus-track cultures in chronic bone infection // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 1997. – Vol.79, Iss. 4. – P. 567-569.

46 Patzakis M.J., Wilkins J., Kumar J., Holtom P., Greenbaum B., Ressler R. Comparison of the results of bacterial cultures from multiple sites in chronic osteomyelitis of long bones. A prospective study // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 1994. – Vol.76, Iss. 5. – P. 664-666.

47 Abdul-Karim F.W., McGinnis M.G., Kraay M., Emancipator S.N., Goldberg V. Frozen section biopsy assessment for the presence of polymorphonuclear leukocytes in patients undergoing revision of arthroplasties // Modern Pathology. – 1998. – Vol. 11, Iss. 5. – P. 427-431.

48 Ehrlich, G.D., DeMeo, P.J., Costerton, J.W., Winkler, H. Culture Negative Orthopedic Biofilm Infections // Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2012. – P. 25-30.

49 Schäfer P., Fink B., Sandow D., Margull A., Berger I., Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – Vol.47, Iss. 11. – P. 1403-1409.

50 Hofmann S.R., Böttger F., Range U., Lück C., Morbach H., Girschick H.J., Suttorp M., Hedrich C.M. Serum Interleukin-6 and CCL11/Eotaxin May Be Suitable Biomarkers for the Diagnosis of Chronic Nonbacterial Osteomyelitis // Frontiers in Pediatrics. – 2017. – Vol. 256. – 11 p.

51 Fink B., Makowiak C., Fuerst M., Berger I., Schäfer P., Frommelt L. The value of synovial biopsy, joint aspiration, aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prostheticinfection of total knee replacements // The Bone & Joint Journal. – 2008. – Vol. 90, № 7. – P. 874-878.

52 Rochford E.T.J., Sabaté Brescó M., Zeiter S., Kluge K., Poulsson A., Ziegler M., Richards R.G., O'Mahony L., Moriarty T.F. Monitoring immune responses in a mouse model of fracture fixation with and without Staphylococcus aureus osteomyelitis // Bone. – 2016. – Vol. 83. – P. 82-92.

53 Hofmann S.R., Kubasch A.S., Range U., Laass M.W., Morbach H., Girschick H.J., Hedrich C.M. Serum biomarkers for the diagnosis and monitoring of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) // Rheumatology International. – 2016. – Vol. 36, Iss. 6. – P. 769-779.

54 Gedbjerg N., LaRosa R., Hunter J.G., Varrone J.J., Kates S.L., Schwarz E.M.

Daiss J.L. Anti-Glucosaminidase IgG in Sera as a Biomarker of Host Immunity Against Staphylococcus aureus in Orthopaedic Surgery Patients // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 2013. – Vol. 95, Iss. 22. – 171 p.

55 Wagner J.M., Jaurich H., Wallner C., Abraham S., Becerikli M., Dadras M., Harati K., Duhan V., Khairnar V., Lehnhardt M., Behr B. Diminished bone regeneration after debridement of posttraumatic osteomyelitis is accompanied by altered cytokine levels, elevated B cell activity, and increased osteoclast activity // Journal of Orthopaedic Research. – 2017. – Vol. 35, Iss. 11. – P. 2425-2434.

56 Restrepo S.C., Giménez C.R., McCarthy K. Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts // Rheumatic Disease Clinics of North America. – 2003. – Vol. 29, Iss. 1. – P. 89-109.

57 Kaim A.H., Gross T., von Schulthess G.K. Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis // European Radiology. – 2002. – Vol. 12, Iss. 5. – P. 1193-1202.

58 Ledermann H.P., Kaim A., Bongartz G., Steinbrich W. Pitfalls and limitations of MRI in chronic posttraumatic osteomyelitis // European Radiology. – 2000. – Vol. 10, Iss. 11. – P. 1815-1823.

59 Guhlmann A., Brecht-Krauss D., Suger G., Glatting G., Kotzerke J., Kinzl L., Reske S.N. Chronic osteomyelitis: detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings // Radiology. – 1998. – Vol. 206, № 3. – P. 749-754.

60 Stein H., Lerner A. Advances in the treatment of chronic osteomyelitis. // Orthopaedics and Trauma. – 2001. – Vol. 15, Iss. 6. – P. 451-456.

61 Leung A.H., Hawthorn B.R., Simpson A.H. The Effectiveness of Local Antibiotics in Treating Chronic Osteomyelitis in a Cohort of 50 Patients with an Average of 4 Years Follow-Up // The Open Orthopaedics Journal. – 2015. – Vol. 9. – P. 372-378.

62 Kollef M.H. Inadequate Antimicrobial Treatment: An Important Determinant of Outcome for hospitalized patients // Clinical Infectious Diseases. – 2000. – Vol. 31. – P. 131-138.

63 Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – М.: НИИАХ СГМА, 2007. – 420 с.

64 Семак М.В. Проблемы лечения хронического послеоперационного остеомиелита конечностей в условиях гнойно-септического отделения многопрофильного стационара и пути их решения: дис. ... к.м.н.: 14.01.17. – СПб., 2014. – 134 с.

65 Исмаилов А.С. Комплексное хирургическое лечение хронического остеомиелита длинных трубчатых костей: автореф. ... д.м.н.: 14.00.27. – Астана, 2010. – 37 с.

66 Darley E.S., MacGowan A.P. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – Vol. 53, Iss. 6. – P. 928-935.

67 Киричек Л.Т. Антибиотики в современной химиотерапии. // Международный медицинский журнал. – 2003. – №1. – С. 118-122.

68 Гайко Г.В., Биденко С.И. Костно-гнойная инфекция: возбудители и

антибиотикотерапия // Искусство лечения. – 2004. – №8(14). – С. 60-65.

69 Яковлев С.В., Проценко Д.Н. Линезолид: новые возможности терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными микроорганизмами // Инфекция и антимикробная терапия. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 64-68.

70 Chen C.J., Chiu C.H., Lin T.Y., Lee Z.L., Yang W.E., Huang Y.C. Experience with linezolid therapy in children with osteoarticular infections // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2007. – Vol. 26, Iss. 11. – P. 985-988.

71 Senneville E., Yazdanpanah Y., Cazaubiel M., Cordonnier M., Valette M., Beltrand E., Khazarjian A., Maulin L., Alfandari S., Caillaux M., Dubreuil L., Mouton Y. Senneville E. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2001. – Vol. 48, Iss. 6. – P. 927-930.

72 Widmer A.F. New Developments in Diagnosis and Treatment // Clinical Infectious Diseases. – 2001. – Vol. 33, № 2. – P. 94-106.

73 Stengel D., Bauwens K., Sehouli J., Ekkernkamp A., Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections // THE LANCET INFECTIOUS DISEASES. – 2001. – Vol. 1. – P. 175-188.

74 Zimmerli W., Widmer A.F., Blatter M., Frei R., Ochsner P.E. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group // JAMA. – 1998. – Vol. 279, Iss. 19. – P. 1537-1541.

75 John A.K., Baldoni D., Haschke M., Rentsch K., Schaerli P., Zimmerli W., Trampuz A. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of combination with rifampin // Antimicrob Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, Iss. 7. – P. 2719-2724.

76 Baldoni D., Haschke M., Rajacic Z., Zimmerli W., Trampuz A. Linezolid alone or combined with rifampin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus in experimental foreign-body infection // Antimicrobial Agents Chemotherapy. – 2009. – Vol. 53, Iss. 3. – P. 1142-1148.

77 Cooper H. J., Berliner Z., Bas M., Hepinstall M., Rodriguez J., Jose A. Management of Periprosthetic Joint Infection Following Total Hip Arthroplasty: The One-Stage Exchange // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. – 2018. – Vol. 26, Iss. 1. – 26 p.

78 Byren I., Bejon P., Atkins B.L., Angus B., Masters S., McLardy-Smith P., Gundle R., Berendt A. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with «DAIR» (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome // Journal of Antimicrobial Chemotherap. – 2009. – Vol. 63, Iss. 6. – P. 1264-1271.

79 Uskoković V. Nanostructured Platforms for the Sustained and Local Delivery of Antibiotics in the Treatment of Osteomyelitis // Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems. – 2015. – Vol. 32, Iss. 1. – P. 1-59.

80 Tiemann A.H., Hofmann G.O. Principles of the therapy of bone infections in adult extremities. Are there any new developments? // Strategies in Trauma and Limb

Reconstruction. – 2009. – Vol. 4, Iss. 2. – P. 57-64.

81 Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №2. – P. 118-121.

82 Dombrowski E.T., Dunn A.W. Treatment of osteomyelitis by débridement and closed wound irrigation-suction // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1965. – Vol. 43. – P. 215-231.

83 Митрофанов В.Н., Живцов О.П. Опыт применения ультразвуковой кавитации при лечении пациентов с хроническим полостным остеомиелитом // Медицинский альманах. – 2013. – № 3. – С. 115-116.

84 Тулеубаев Б.Е., Курмангалиев Д.Т.,Абиев Т. М., Мукашева Ш.М., Кошанова А.А., Сагинова Д.А. Negative pressure therapy as surgical management of the infection wounds after trauma in children // European Wound Management Association. – 2018 // ewma.conference2web.com. 09.05.2018.

85 Сагинова Д.А., Ташметов Э.Р., Рустамбек И.Ф., Ем М.А. Our treatment experience and outcomes of osteomyelitis in children // International Student Congress ISC. – 2017. – 136 p.

86 Столяров Е.А., Батаков Е.А., Алексеев Д.Г., Батаков В.Е. Замещение остаточных костных полостей после некрсеквестрэктомии при хроническом остеомиелите // Гений ортопедии. – 2009. – №4. – С. 11-16.

87 Дзюба Г.Г., Резник Л.Б., Ерофеев С.А., Павлинов Г.Б. Экспериментальное обоснование формообразовательной и санирующей функции цементных спейсеров в лечении перипротезного остеомиелита области тазобедренного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2012. – №4. – С. 10-14.

88 Тулеубаев Б.Е., Кошанова А.А., Сагинова Д.А. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиттің емінде қолданылатын замануи биобыдыраушы материалдар // Медицина және экология. – Караганда, 2017. – № 3 (84). – С. 42-49.

89 Garcia E.J., Sieg R.N., Abdelgawad A.A. Local application of free antibiotic powder in the treatment of osteomyelitis in a rat model // Orthopedics. – 2013. – Vol. 36, Iss. 8. – P. 986-989.

90 Волошин В.П., Еремин А.В., Ошкуков С.А., Литвинов В.В., Дементьев И.М. Местное действие антибиотика при лечении инфекции костей и суставов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №5. – С. 1-6.

91 Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Абиев Т.М., Давлетбаев М.Ж., Кошанова А.А. Местная антибактериальная терапия остеомиелита с использованием нерассасывающихся материалов (обзор литературы) // Медицинские новости Грузии. – 2016. – №6. – С. 20-26.

92 Breusch S.J., Malchau H. The well-cemented total hip arthroplasty: theory and practice. – Berlin: Medizin. Verlag, Heidelberg: Springer, 2005. – 377 p.

93 Лоскутов А.Е., Васильченко Е.В. Костный цемент в эндопротезирова-

нии тазобедренного сустава (обзор литературы) // Літопис травматології та ортопедії. – 2013. – № 1-2. – С. 188-193.

94 Klemm K. Gentamicin-PMMA-beads in treating bone and soft tissue infections (author's transl) // Zentralblatt für Chirurgie. – 1979. – Vol. 104. – P. 934-942.

95 Божкова С.А., Новокшонова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и Остеомиелита (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2015. – Т. 3, № 77. – С. 92-103.

96 Пахомов И. А. Реконструктивно-пластическое хирургическое лечение хронического остеомиелита пяточной кости, осложненного коллапсом мягких тканей стопы // Гений ортопедии. – 2011. – №3. – С. 28-32.

97 Сагинова Д.А. Локальное использование биodeградируемых материалов в лечении хронического остеомиелита (обзор литературы) // Вестник КазНМУ. – 2018. – №1. – С. 199-204.

98 Mader J.T., Calhoun J., Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1997. – Vol. 41, Iss. 2. – P. 415-418.

99 Baker A.S., Greenham L.W. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 1988. – Vol. 70, Iss. 10. – P. 1551-1557.

100 Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Грицюк А.А., Кузьмин П.Д., и др. Локальная антибиотика профилактика при эндопротезировании крупных суставов (литературный обзор) // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 20. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 44-56.

101 Klemm K. The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections // Clinical Microbiology and Infection. – 2001. – Vol. 7, Iss. 1. – P. 28-31.

102 Hoff S.F., Fitzgerald R.H. Jr., Kelly P.J. The depot administration of penicillin G and gentamicin in acrylic bone cement // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 1981. – Vol. 63, Iss. 5. – P. 798-804.

103 Wahlig H., Dingeldein E., Bergmann R., Reuss K. The release of gentamicin from polymethylmethacrylate beads. An experimental and pharmacokinetic study // The Journal of Bone & Joint Surgery. British Edition. – 1978. – Vol. 60. – P. 270-275.

104 Neut D., van de Belt H., van Horn J.R., van der Mei H.C., Busscher H.J. Residual gentamicin-release from antibioticloaded polymethylmethacrylate beads after 5 years of implantation // Biomaterials. – 2003. – Vol. 24. – P. 1829-1831.

105 Penner M.J., Masri B.A., Duncan C.P. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bonecement // The Journal of Arthroplasty. – 1996. – Vol. 11, Iss. 8. – P. 939-944.

106 Adams K., Couch L., Cierny G., Calhoun J., Mader J.T. In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibioticimpregnated polymethylmethacrylate beads//Clinical Orthopaedics and Related Research. – 1992. – Vol. 278. – P. 244-252.

107 Seeley S.K., Seeley J.V., Telehowski P., Martin S., Tavakoli M., Colton S.L., Larson B., Forrester P., Atkinson P.J. Volume and surface area study of tobramycin-polymethylmethacrylate beads // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2004. – Vol. 420. – P. 298-303.

108 Афиногенов Г.Е., Тихилов Р.М., Афиногенова Л.Г., Богданова Т.Я., Краснова М.В., Козлов И.В., Даровская Е.Н., Лянсимова Л.О., Лебедева И.К., Петрова Т.М. Антимикробная биодеградируемая композиция на основе высокомолекулярного поливинилпирролидона для профилактики экспериментального остеомиелита // *Травматология и ортопедия России*. – 2010. – Т. 3, №57. – С. 47-54.

109 Hanssen A.D. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2005. – Vol. 437. – P. 91-96.

110 Hou T., Xu J., Li Q., Feng J., Zen L. In vitro evaluation of a fibrin gel antibiotic delivery system containing mesenchymal stem cells and vancomycin alginate beads for treating bone infections and facilitating bone formation // *Tissue Engineering. Part A*. – 2008. – Vol. 14, Iss. 7. – P. 1173-1182.

111 Bunetel L., Segui A., Cormier M., Percheron E., Langlais F. Release of gentamicin from acrylic bone cement // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1989. – Vol. 17. – P. 291-297.

112 MacLaren A.C. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2004. – Vol. 427. – P. 101-106.

113 Xing J., Hou T., Luobu B., Luo F., Chen Q., Li Z., Jin H., Xu J. Anti-infection tissue engineering construct treating osteomyelitis in rabbit tibia // *Tissue Engineering. Part A*. – 2013. – Vol. 19, Iss. 1-2. – P. 255-263.

114 Costa L.P., Teixeira L.E.M., Lima G.S.M., Ferreira M.M., de Andrade M.A., Vidigal P.V.T., Faraco A.A.G., Temponi E.F., de Araújo I.D. Effectiveness of Chitosan Films Impregnated With Ciprofloxacin for the Prophylaxis of Osteomyelitis in Open Fractures: An Experimental Study in Rats // *Archives of Trauma Research*. – 2016. – Vol. 5, Iss. 3. – 36952 p.

115 Beenken K.E., Smith J.K., Skinner R.A., McLaren S.G., Bellamy W., Gruenwald M.J., Spencer H.J., Jennings J.A., Haggard W.O., Smeltzer M.S. Chitosan coating to enhance the therapeutic efficacy of calcium sulfate-based antibiotic therapy in the treatment of chronic osteomyelitis // *Journal of Biomaterials Applications*. – 2014. – Vol. 29, Iss. 4. – P. 514-523.

116 Antoci V. Jr., Adams C.S., Parvizi J., Ducheyne P., Shapiro I.M., Hickok N.J. Covalently attached vancomycin provides a nanoscale antibacterial surface // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. – 2007. – Vol. 461. – P. 81-87.

117 de Bruin A.F.J., Gosselink M.P., van der Harst E., Rutten H. J. T. Local application of gentamicin collagen implants in the prophylaxis of surgical site infections following gastrointestinal surgery: a review of clinical experience // *Techniques in Coloproctology*. – 2010. – Vol. 14, Iss. 4. – P. 301-310.

118 Chia C.L.K., Shelat V.G., Low W., George Sh., Rao J. The Use of Collatamp G, Local Gentamicin Collagen Sponge, in Reducing Wound Infection // International Surgery. – 2014. – Vol. 99, Iss. 5. – P. 565-570.

119 El-Husseiny M., Patel S., MacFarlane R.J., Haddad F.S. Biodegradable antibiotic delivery systems // The Journal of Bone & Joint Surgery. British volume. – 2011. – Vol. 93, Iss. 2. – P. 151-157.

120 Sørensen T.S., Sørensen A.I., Merser S. Rapid release of gentamicin from collagen sponge: in vitro comparison with plastic beads // Acta Orthopaedica Scandinavica. – 1990. – Vol. 61. – P. 353-356.

121 Mendel V., Simanowski H.J., Scholz H.C., Heymann H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2005. – Vol. 125, Iss. 6. – P. 363-368.

122 Andersson R.E., Lukas G., Skullman S., Hugander A. Local administration of antibiotics by gentamicin-collagen sponge does not improve wound healing or reduce recurrence rate after pilonidal excision with primary suture: a prospective randomized controlled trial // World Journal of Surgery. – 2010. – Vol. 34, Iss. 12. – P. 3042-3048.

123 Mader J.T., Stevens C.M., Stevens J.H., Ruble R., Lathrop J.T., Calhoun J.H. Treatment of experimental osteomyelitis with a fibrin sealant antibiotic implant // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2002. – Vol. 403. – P. 58-72.

124 Kim B.S., Shkempi F., Lee J. In Vitro and In Vivo Evaluation of Commercially Available Fibrin Gel as a Carrier of Alendronate for Bone Tissue Engineering // BioMed Research International. – 2017. – P. 1-11.

125 Mahmoudian M., Ganji F. Vancomycin-loaded HPMC microparticles embedded within injectable thermosensitive chitosan hydrogels // Progress Biomaterials. – 2017. – Vol.6, Iss. 1-2. – P. 49-56.

126 Winkler H., Janata O., Berger C., Wein W., Georgopoulos A. In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2000. – Vol. 46, Iss. 3. – P. 423-428.

127 Chen C.E., Ko J.Y., Pan C.C. Results of vancomycin-impregnated cancellous bone grafting for infected tibial nonunion. // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2005. – Vol. 125, Iss. 6. – P. 369-375.

128 Schnettler R., Rimashevskiy D, Zagorodniy N., Batpenov N, Saginova D., Wensch S., Barbeck M. Antibiotic-loaded bone allograft for prophylaxis and treatment of bone infections // 19 Th EFORT Congress Barcelona, Spain. – 2018.

129 Shah M.R., Patel R.R., Solanki R.V., Gupta S.H. Estimation of drug absorption in antibiotic soaked bone grafts // Indian Journal of Orthopaedics. – 2016. – Vol. 50, Iss. 6. – P. 669-676.

130 Карпов И.Н. Использование деминерализованного костного матрикса для восстановления поврежденных длинных трубчатых костей со значительными дефектами: автореф. ... к.м.н.: 14.00.22. – М., 2002. – 150 с.

131 Lewis C.S., Supronowicz P.R., Zhukauskas R.M., Gill E., Cobb R.R. Local antibiotic delivery with demineralized bone matrix // *Cell and Tissue Banking*. – 2012. – Vol. 13, Iss. 1. – P. 119-27.

132 Nelson C.L., McLaren S.G., Skinner R.A., Smeltzer M.S., Thomas J.R., Olsen K.M. The treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of calcium sulfate tobramycin pellets // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2002. – Vol. 20. – P. 643-647.

133 Silverman L.D., Lukashova L., Herman O.T., Lane J.M., Boskey A.L. Release of gentamicin from a tricalcium phosphate bone implant // *Journal of Orthopaedic Research*. – 2007. – Vol. 25. – P. 23-29.

134 Wu C.C., Huang Y.K., Chang W.J., Wu Y.C., Wang C.C., Yang K.C. Limitation of the antibiotic-eluting bone graft substitute: An example of gentamicin-impregnated calcium sulfate // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2016. – 10 p.

135 Rauschmann M.A., Wichelhaus T.A., Stirnal V., Dingeldein E., Zichner L., Schnettler R., Alt V. Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26, Iss. 15. – P. 2677-2684.

136 Конев В.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Афанасьев А.В., Румакин В.П., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Парфеев Д.Г. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита // *Травматология и ортопедия России*. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 43-54.

137 Tuleubaev B., Akhmetova S., Saginova D., Koshanova A., Tashmetov E., Arutyunyan M. Efficient of antibiotic loaded PerOssal pellet in the treatment of *Staphylococcus aureus* induced chronic osteomyelitis: in vitro and prospective clinical study // *Orthopaedic proceedings*. – 2018. – Vol. 100, № 3. – P. 61-62.

138 Stravinskas M., Horstmann P., Ferguson J., Hettwer W., Nilsson M., Tarasevicius S., Petersen M.M., McNally M.A., Lidgren L. Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute in vitro and clinical release studies // *Bone & joint research*. – 2016. – Vol. 5, Iss. 9. – P. 427-435.

139 Liu S.J., Wen-Neng Ueng S., Lin S.S., Chan E.C. In vivo release of vancomycin from biodegradable beads // *Journal of Biomedical Materials Research*. – 2002. – Vol. 63. – P. 807-813.

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

141 Койчубеков Б.К. Биостатистика: учеб. пособие. – Алматы: Издательство «Эверо», 2015. – 152 с.

142 Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Букеева А.С. Такуадина А.И. Биостатистика в примерах и задачах: учеб.-метод. пособие. – Алматы: Издательство «Эверо», 2012. – 80 с.

143 Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. Ю.А. Данилова. – М: Практическая медицина, 1999. – 459 с.

144 Englert C., Angele P., Fierlbeck J., Dendorfer S., Schubert T., Müller R., Lienhard S., Zellner J., Nerlich M., Neumann C. Conductive bone substitute material with variable antibiotic delivery Unfallchirurg. – 2007. – № 110(5). – P. 408-13.

145 von Stechow D., Rauschmann M.A. Effectiveness of combination use of antibiotic-loaded PerOssal with spinal surgery in patients with spondylodiscitis // Epub. – 2009.

146 Гостев В.В., Калиногорская О.С. Антибиотикорезистентность метиллинорезистентных штаммов *S. aureus*, циркулирующих в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2015. – № 60 (1-2). – С. 3-9.

147 Төлеубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Васильев К.В., Литвинов В. Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиттің микробтық көрінісі мен оның емі // Травматология және ортопедия. – 2016. – № 3-4 (37-38). – Б. 162-167.

148 Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А., Васильев К.В., Кошанова А.А. Использование препарата Perossal при лечении хронического остеомиелита на базе гнойного отделения ОЦТО им.проф. Х.Ж. Макажанова // Травматология және ортопедия. – 2015. – № 3-4 (33-34). – С. 89-94.

149 Сагинова Д.А., Кошанова А.А., Ташметов Э.Р. Клиническая эффективность применения биodeградируемого материала при лечении хронического остеомиелита // Матер. конф. молодых ученых Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии». – 2017. – С. 107-110.

150 Tuleubaev B., Saginova D.A. Using biodegradable nanomaterials as antibiotic transport delivery in the treatment of chronic osteomyelitis // Orthopaedic proceedings. – 2017. – Vol. 99, №2. – 97 p.

151 Тулеубаев Б.Е., Сагинова Д.А. Efficiency of Intramedullary Local Biodegradable Implants In Surgical Treatment Of femoral Shaft Post-traumatic Osteomyelitis (A Report Of Three Cases) // 18Th EFORT Congress. – 2017 // efortnet.afort.org. 31.06.2017.

152 Тулеубаев Б.Е., Васильев К.В., Курмангалиев Д.Т., Сагинов А.М., Сагинова Д.А. Применение локального транспорта антибиотика при лечении интрамедуллярного хронического остеомиелита бедренной кости // Травматология және ортопедия. – Астана, 2017. – № 3-4 (41-42). – 192 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Приоритетная справка по поданному патенту

Приложение 1
к Правилам составления, оформления и рассмотрения
заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр
изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа

Форма ИЗ-1П

Дата поступления	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный №	(22) Дата подачи
<input type="checkbox"/> (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством <input type="checkbox"/> (87) номер и дата международной публикации международной заявки <input type="checkbox"/> (96) номер евразийской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством <input type="checkbox"/> (97) номер и дата публикации евразийской заявки			
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Республики Казахстан на изобретение		В РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства Юстиции Республики Казахстан 010000, г. Астана, шоссе Коргалжин, дом 3Б	
Предоставляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на изобретение на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и): Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Карагандинский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Казахстан <small>(указывается полное имя или наименование и местожительство или местонахождение. Данные о местожительстве авторов-заявителей приводятся в графе, рядом с графой с кодом (72))</small>			Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен) kz
Заполняется только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в НИИС Прошу (просим) установить приоритет изобретения по дате: <input type="checkbox"/> подачи первой(ых) заявки(ок) в государстве-участнике Парижской конвенции (п.2 ст.20 Закона) <input type="checkbox"/> подачи более ранней заявки в НИИС в соответствии с п. 4 ст. 20 Закона <input type="checkbox"/> подачи первоначальной заявки в НИИС в соответствии с п. 5 ст. 20 Закона <input type="checkbox"/> приоритета первоначальной заявки (п.5 ст. 20 Закона) (номер заявки _____, дата подачи _____) <input type="checkbox"/> поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (п. 3 ст. 20 Закона)			
<input type="checkbox"/> (31) № первой, более ранней, первоначальной заявки	<input type="checkbox"/> (32) Дата испрашиваемого приоритета	<input type="checkbox"/> (33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)	
(54) Название изобретения Малоинвазивный способ лечения хронического посттравматического остеомиелита длинных трубчатых костей с поражением костно-мозгового канала у пациентов с несрастающимися и слабосрастающимися переломами			
Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата) 100008 г. Караганда ул. Гоголя д. 40 Карагандинский государственный медицинский университет Патентная служба			
Телефон: 8(7212) 503930(1287) Мобильный тел. +7 701 7286239 Факс: 51 89 31			
(74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование)			

Заполняется РГП НИИС

Нужно отметить знаком X

Заявление с реквизитами, представленными РГП НИИС, является уведомлением о поступлении заявки

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельства о регистрации прав на объект авторского права

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
мемлекеттік тіркеу туралы

ҚУӘЛІК


№ 182 _____ 28 мамыр 2018 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде
авторлардың өтініші бойынша авторлары Берік
Еркебұланович Түлеубаев, Дина Азимовна
Сагитова, Аген Болатович Айтжанов болып
табылатын авторлық құқықпен қорғалатын объектіге
айрықша мүлділік құқықтар «Список регистрации и
оценки лечения пациентов с хроническим
остеомиелитом» (ЭМ-ге арналған бағдарлама)
атауымен тіркелгені куәландырылды.

Авторлардың өтініші бойынша авторлық
құқықпен қорғалатын объектіге айрықша мүлділік
құқықтар және 2018 жылғы 10 қаңтарда жасалған
объекті Б.Е. Түлеубаевқа, Д.А. Сагитоваға,
А.Б. Айтжановқа тиесілі және авторлар жоғарыда
көрсетілген объектіні жасаған кезде басқа адамдардың
зияткерлік меншік құқығы бұзылмағандығына кепілдік
береді.

Тізімде 2018 жылғы 28 мамырда жасалған
№ 182 жазба бар.

Выше-министр _____
Н. Пан



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации прав
на объект авторского права

№ 182 _____ 28 мая 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве
юстиции Республики Казахстан зарегистрированы
исключительные имущественные права на
объект авторского права под названием «Список
регистрации и оценки лечения пациентов с
хроническим остеомиелитом» (программа
для ЭМ), авторами которого по заявлению
авторов являются Түлеубаев Берік Еркебұланович,
Сагитова Дина Азимовна, Айтжанов Аген
Болатович.

По заявлению авторов исключительные
имущественные права на объект авторского
права, созданный 10 января 2018 года,
принадлежат Түлеубаеву Б.Е., Сагитовой Д.А.,
Айтжанову А.Б. и авторы гарантируют, что при
создании вышеуказанного объекта не были нарушены
права интеллектуальной собственности других лиц.

Запись в реестре за № 182 от 28 мая
2018 года имеется.

Выше-министр _____
Н. Пан



ИС 2773

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды
мемлекеттік тіркеу туралы

КҮӘДІК

№ 2715 _____ 23 тамыз 2018 ж.

Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде
авторлардың отінші бойынша авторлары
Берик Еркебуланович Түлеубаев, Дина Азимова
Сагинова, Азим Мусинович Сагинов, Амина
Амантайқызы Кошанова, Эльярбек Розматжанович
Ташметов табылатын авторлық құқықпен қорғалатын
объектіге айрықша мүлктік құқықтар «Комплексная
шкала оценки лечения пациента с хроническим
остеомиелитом. Созылмалы остеомиелиті бар
науқастардың емін кешенді бағалау шкаласы»
(ғылыми туынды) атауымен тіркелгені
қуандырғанды.

Авторлардың отінші бойынша авторлық құқықпен
қорғалатын объектіге айрықша мүлктік құқықтар
және 2018 жылғы 10 сәуірде жасалған
объекті Б.Е. Түлеубаевқа, Д.А. Сагиновойға,
А.М. Сагиновке, А.А. Кошановаға, Э.Р. Ташметовке
тиесілі және авторлар жағарыда көрсетілген объектіні
жасаған кезде басқа адамдардың зияткерлік меншік
құқығы бұзылмағандығына кепілдік берді.

Тізінде 2018 жылғы 23 тамызда жасалған
№ 2715 жазба бар.

Вице-министр



Н. Пан

СВИДЕТЕЛЬСТВО о государственной регистрации прав на объект авторского права

№ 2715 _____ 23 августа 2018 г.

Настоящим удостоверяется, что в Министерстве
Юстиции Республики Казахстан зарегистрированы
исключительные имущественные права на объект
авторского права под названием «Комплексная шкала
оценки лечения пациента с хроническим
остеомиелитом. Созылмалы остеомиелиті бар
науқастардың емін кешенді бағалау шкаласы»
(произведение науки), авторами которого по заявлению
авторов являются Түлеубаев Берик Еркебуланович,
Сагинова Дина Азимова, Сагинов Азим Мусинович,
Кошанова Амина Амантайқызы, Ташметов Эльярбек
Розматжанович.

По заявлению авторов исключительные
имущественные права на объект авторского
права, созданный 10 апреля 2018 года,
принадлежат Түлеубаеву Б.Е., Сагиновой Д.А.,
Сагинову А.М., Кошановой А.А., Ташметову Э.Р. и
авторы гарантируют, что при создании вышеуказанного
объекта не были нарушены права интеллектуальной
собственности других лиц.

Запись в реестре за № 2715 от 23 августа
2018 года имеется.

Вице-министр



Н. Пан

ИС 3954

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы

Ф КГМУ 4/7-04/5

ПП КГМУ 4/5

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ОЦТО им.

проф. Х. Ж. Макажанова

Курмангалиев Д.Т.

" 04 " 04 2018 г.

А К Т - 4

Внедрения результатов научно-исследовательской работы.

КГП ОЦТиО им. проф. Х. Ж. Макажанова

/ Наименование учреждения, где внедряется работа/

Наименования предложения:

"Замещение костных полостей при лечении хронического остеомиелита заполнителем костной ткани «PerOssal»".

Работа внедрена в инициативном порядке.

/республ., обл., планов внедрения; планов внедрения

научно-исследоват., учебных институтов; внедрена в инициативном порядке:

заимств. из метод. реком., журнальных статей, диссерт. моногр. указаний/

Форма внедрения: внедрен метод оперативного лечения больных с хроническим остеомиелитом, посредством замещения образовавшихся костных полостей заполнителем костной ткани «PerOssal»

/внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-проф.учреждения

лекции, семинары, подготов.на раб. месте и прочее – указать/

Ответственные за внедрение и исполнители: профессор Тулеубаев Б.Е., доцент Абиев Т.М., Васильев К.В., Сагинова Д.А.

Эффективность внедрения: улучшение результатов лечения по сравнению с традиционными методами лечения хронического остеомиелита

/лечебная, диагностическая, экономическая, социальная/

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендовано внедрить в практику работы травматологических отделений ЛПУ РК

Более широко применять в практике.

Сроки внедрения: 2018-2020 г.г.

Председатель комиссии:

Главный врач ОЦТО им. Проф. Х. Ж. Макажанова
д.м.н., профессор

Члены, ответственные за внедрение и исполнители:

к.м.н., доцент

заведующий отделением гнойной травматологии

Ph докторант кафедры общей хирургии и травматологии



Тулеубаев Б.Е.



Абиев Т.М.

Васильев К.В.



Сагинова Д.А.



А К Т

Внедрения результатов научно-исследовательской работы.

КГП ОЦТиО им. проф. Х. Ж. Макажанова

/ Наименование учреждения, где внедряется работа/

Наименования предложения:

" Способ регистрации и оценки лечения пациентов с хроническим остеомиелитом "

Работа внедрена в инициативном порядке.

/республ., обл., планов внедрения; планов внедрения

на основании свидетельства о государственной регистрации прав на объект авторского свидетельства № 1622 от 28 мая 2018 года " Способ регистрации и оценки лечения пациентов с хроническим остеомиелитом " (программа для ЭВМ)

научно-исследоват., учебных институтов; внедрена в инициативном порядке;

заимств. из метод. реком., журнальных статей, диссерт. моногр. указаний/

Форма внедрения: внедренная программа позволит улучшить результаты лечения пациентов с хроническими инфекционными заболеваниями костей, за счет возможности регистрации и оценки результатов на всех этапах стационарного и амбулаторного лечения на протяжении всего периода наблюдения и лечения

/внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-проф.учреждения

лекции, семинары, подготов. на раб. месте и прочее – указать/

Ответственные за внедрение и исполнители: профессор Тулеубаев Б.Е., доцент Абиев Т.М., заведующий отделением гнойной травматологии Васильев К.В., докторант PhD Сагинова Д.А.

Эффективность внедрения: Результаты внедрения позволят провести детальный осмотр данных пациента, при необходимости изменять, осуществлять поиск как пациента, так и врача, вводить или изменять данные разных методов исследований, проводить статистический анализ вводимых данных как одного пациента, так и между пациентами /лечебная, диагностическая, экономическая, социальная/

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендовано внедрить в практику работы травматологических отделений ЛПУ РК

Более широко применять в практике.

Сроки внедрения: 2018-2021 г.г.

Председатель комиссии:

Главный врач ОЦТО им. Проф. Х. Ж. Макажанова д.м.н., профессор

Члены, ответственные за внедрение и

исполнители: к.м.н., доцент

Заведующий отделением гнойной травматологии

докторант PhD кафедры общей хирургии и травматологии

Тулеубаев Б.Е.

Абиев Т.М.

Васильев К.В.

Сагинова Д.А.

Ф КГМУ 4/7-04/5

ПП КГМУ 4/5

"УТВЕРЖДАЮ"

Директор ОЦТО им.
проф. Х. Ж. Макажанова
Курмангалиев Д.Т.



"30" 04 2018 г.

А К Т - 5

Внедрения результатов научно-исследовательской работы.

КГП ОЦТО им. проф. Х. Ж. Макажанова

/ Наименование учреждения, где внедряется работа/

Наименования предложения:

"Малоинвазивный способ лечения хронического посттравматического остеомиелита длинных трубчатых костей с поражением костно-мозгового канала".

Работа включена из диссертации по теме «Оперативное лечение хронического посттравматического остеомиелита с применением импрегнированного антибиотиком биodeградируемого материала»

научно-исследоват., учебных институтов; внедрена в инициативном порядке;

заняв. из метод. реком., журнальных статей, диссерт. моногр. указаний/

Форма внедрения: внедрен малоинвазивный метод оперативного лечения больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом длинных трубчатых костей, посредством заполнения костно-мозгового канала биodeградируемым материалом /внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-проф. учреждения

лекции, семинары, подготов. на раб. месте и прочее – указать/

Ответственные за внедрение и исполнители: профессор Тулеубаев Б.Е., доцент Абиев Т.М., Васильев К.В., Сагинова Д.А.

Эффективность внедрения: улучшение результатов лечения по сравнению с традиционными методами лечения хронического остеомиелита

/лечебная, диагностическая, экономическая, социальная/

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: рекомендовано внедрить в практику работы травматологических отделений ЛПУ РК Более широко применять в практике.

Сроки внедрения: 2018-2020 г.г.

Председатель комиссии:

Главный врач ОЦТО им. Проф. Х. Ж. Макажанова
д.м.н., профессор

Тулеубаев Б.Е.

Члены, ответственные за внедрение и исполнители:

к.м.н., доцент

заведующий отделением гнойной травматологии

Ph докторант кафедры общей хирургии и травматологии

Абиев Т.М.

Васильев К.В.

Сагинова Д.А.



Ф КГМУ 4/7-04/5
ПП КГМУ 4/5
«УТВЕРЖДАЮ»
Директор по учебно-методической работе
Риклефс В.П.
2018 г.

А К Т № 1

Внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

Карагандинский государственный медицинский университет, кафедра общей хирургии и травматологии

/ Наименование учреждения, где внедряется работа/

Наименования предложения: "Комплексное лечение хронического остеомиелита"

Работа включена из диссертации по теме «Оперативное лечение хронического посттравматического остеомиелита с применением импрегнированного антибиотиком биодеградируемого материала»

(союзного, республиканского, областного планов внедрения, планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов, внедрения в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертации, монография - указать)

Форма внедрения: в учебный процесс для резидентов по специальности «Травматология – ортопедия, камбустиология (в том числе, детская) дисциплина «Травматология и ортопедия в стационаре»
(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее – указать)

Ответственные за внедрение и исполнители: заведующий кафедрой общей хирургии и травматологии д.м.н., профессор Тулеубаев Б.Е., доцент Абиев Т.М., докторант PhD Сагинова Д.А.

Эффективность внедрения: изучение и сравнение современных и традиционных методов комплексного лечения хронического остеомиелита

/лечебная, диагностическая, экономическая, социальная/

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Сроки внедрения: 2017-2020 г.г.

Председатель комиссии:
Заведующий кафедрой общей хирургии и травматологии д.м.н., профессор

Тулеубаев Б.Е.

Члены, ответственные за внедрение и исполнители:
к.м.н., доцент

Абиев Т.М.

Ph докторант кафедры общей хирургии и травматологии

Сагинова Д.А.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Разрешение Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан на ввоз и использование изделия медицинского назначения Perossal на территории Республики Казахстан

ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ
ЖӘНЕ ӘЛЕУМЕТТІК ДАМУ
МИНИСТРЛІГІ

МЕДИЦИНАЛЫҚ ЖӘНЕ
ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚЫЗМЕТТІ
БАҚЫЛАУ
КОМИТЕТІ



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

КОМИТЕТ КОНТРОЛЯ
МЕДИЦИНСКОЙ И
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

010000 Астана қаласы, Сол жағалау,
Министрліктер үйі, 5-кіреберіс
тел. (7172) 74 32 79

010000 город Астана, Левый берег,
Дом министерств, 5 подъезд
тел. (7172) 74 32 79

Бтасиғаз № 23-3/2417
2015 г.р.

ТОО «Арех Со»

г. Алматы, ул. Сатпаева, 30Б

**Департамент таможенного контроля
по г. Алматы**

Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан разрешает ТОО «Арех Со», код БИН 0309 4000 5028 (г. Алматы, ул. Сатпаева, 30Б, тел: (727) 295-25-25), ввоз на территорию Республики Казахстан незарегистрированных в Республике Казахстан изделий медицинского назначения согласно приложению № 1 к контракту № 10/07/15-PS от 10 июля 2015 года, заключенному с «EULER» LLP, Великобритания, следующие наименования:

№	Наименование товара	Ед. изм.	К-во	Фирма, страна-изготовитель
1	PerOssal 1x6	фл	20	aap Implantate AG, Германия
2	PerOssal 2x6	фл	20	aap Implantate AG, Германия
3	PerOssal 1x50	фл	20	aap Implantate AG, Германия

Вышеуказанные изделия медицинского назначения (три наименования) завозятся на основании статьи 80 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретному пациенту либо оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов с редкой и (или) особо тяжелой патологией.

Председатель



Н. Бейсен

Исп. Е. Станінская 74 37-73

Решение Комитета по биоэтике

Карагандинского государственного медицинского университета

Заседание № 74 _____

Дата (Д/М/Г) 21.12.2015г.

Протокол № 74 _____

Присвоенный номер 202

Название протокола: «Оперативное лечение хронического остеомиелита с применением импрегнированного антибиотиком биодеградируемого материала».

Основной исследователь: Сагинова Дина Азимовна

Институт: Карагандинский государственный медицинский университет

Рассмотренные элементы Приложены Не приложены

Повторное рассмотрение да Нет
Дата предыдущего рассмотрения:

Решение: Разрешено (Р) Разрешено с рекомендациями (Рек)
 Повторная заявка (ПЗ) Не разрешено (НР)

№.	Голосование членов КБЭ	решение			
		Р	Рек	ПЗ	НР
1	Бакирова Р.Е.	✓			
2	Нурсултанова С.Д.	✓			
3	Сорокина М.А.	✓			
4	Ауэзова М.Х.	✓			
5	Калиева Ш.С.	✓			
6	Пономарева О.А.	✓			
7	Табриз Н.С.				
8	Тулетаева С.Т.	✓			
9	Абеуова Б.К.	✓			
10	Омаркулов Б.К.	✓			
11	Гитнер Е.С.	✓			
12	Рахметова А.М.	✓			
13	Санаубаева Д.С.	✓			

Примечание: Р - Разрешено; Рек – Разрешено с рекомендациями;
ПЗ – Повторная заявка; НР – Не разрешено

Подпись: _____

Председатель: д.м.н.
Бакирова Р.Е.



.....
Ответственный секретарь
Туркешова А.К.

Дата 21.12.2015 г.

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті
Биозтика бойынша комитеттің шешімі

Отырыс № 74 Мерзімі (К/А/Ж) 21.12.2015ж
Хаттама № 74 Тағайындалған нөмір 202

Хаттаманың атауы: «Оперативное лечение хронического остеомиелита с применением импрегнированного антибиотиком биодеградируемого материала».

Негізгі зерттеуші:	Сагинова Дина Азимовна
Институт:	Қарағанды мемлекеттік медицина университеті
Қаралған элементтер	<input checked="" type="checkbox"/> Тіркелген <input type="checkbox"/> Тіркелмеген
Қайта қаралуы <input type="checkbox"/> иә <input type="checkbox"/> жоқ	Алдыңғы қараудың мерзімі:
Шешімі:	<input checked="" type="checkbox"/> Рұқсат етілді (Р) <input type="checkbox"/> Ұсыныстармен рұқсат етілді (Ұсын.) <input type="checkbox"/> Қайта өтініш (ҚӨ) <input type="checkbox"/> Рұқсат етілмеді (РЕ)

№.	БЭЖ мүшелерінің дауысы	Шешімі			
		Р	Ұсын.	ҚӨ	РЕ
1	Бакирова Р.Е.	✓			
2	Нұрсұлтанова С.Д.	✓			
3	Сорокина М.А.	✓			
4	Ауэзова М.Х.	✓			
5	Калиева Ш.С.	✓			
6	Пономарева О.А.	✓			
7	Тәбриз Н.С.				
8	Тулеутаева С.Т.	✓			
9	Абеуова Б.К.	✓			
10	Омаркулов Б.К.	✓			
11	Гитнер Е.С.	✓			
12	Рахметова А.М.	✓			
13	Санаубаева Д.С.	✓			

Ескерту: Р – Рұқсат етілді; Ұсын. – Ұсыныстармен рұқсат етілді;
ҚӨ – Қайта өтініш; РЕ – Рұқсат етілмеді

Қолтаңбасы:

Төрайым: м.ғ.д.
Бакирова Р.Е.



Жауапты хатшы:
Туркешова А.К.

Мерзімі 21.12.2015 ж.