

На правах рукописи

**Ефремов Иван Михайлович**

**КОМПЛЕКСНЫЙ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ  
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ  
ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ**

**3.1.9. Хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание учёной степени  
доктора медицинских наук**

**Самара – 2026**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ульяновский государственный университет»

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Мидленко Владимир Ильич**

**Официальные оппоненты:**

**Цветков Виталий Олегович**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра хирургии института профессионального образования, заведующий кафедрой

**Кисляков Валерий Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра госпитальной хирургии с курсом детской хирургии медицинского института, профессор кафедры

**Ахтямов Ильдар Фуатович**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Нижний Новгород

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026г. в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса, д. 165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2026/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

**Учёный секретарь диссертационного совета**

кандидат медицинских наук, доцент

**Д.А. Долгушкин**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Совершенствование подходов к хирургическому лечению пациентов с инфекцией костей, суставов, мягких тканей конечностей является сложной междисциплинарной проблемой. Развитие имплант-ассоциированной инфекции (ИАИ) и хронического остеомиелита (ХО) является одним из самых тяжелых осложнений у пациентов с патологией опорно-двигательной системы (ОДС). Проблема становится всё более актуальной в связи с увеличивающимся количеством техногенных катастроф и военных конфликтов [Митрофанов, В.Н. и соавт., 2022; Брижань Л.К. и соавт., 2024; Кисляков В.А. и соавт., 2025; Foster AL., et al., 2020; Govaert GAM., et al., 2020; Liang X. at al., 2023].

По данным Н.В. Сазоновой и соавт. (2016), частота рецидива ХО в специализированном отделении гнойной остеологии достигает 26,9%. А.В. Афанасьев (2022) сообщает о частоте рецидива ХО до 37,1%. В развитых странах частота вторичных ампутаций конечностей на фоне ХО достигает 14,5%, а частота рецидива инфекции - 58,5% [Norris, V.L. et al., 2021]. По данным отечественных авторов, частота вторичных ампутаций на фоне рецидива ХО достигает 22,2% и в 10,3-58% приводит к утрате функции конечности [Клюшин Н.М. и соавт., 2020; Шастов А.Л. и соавт., 2023].

Основную группу пациентов с ХО составляют лица молодого, трудоспособного возраста от 39,8 до 44 лет в 94% случаев. Частота их выхода на инвалидность после хирургического лечения достигает 43,3%. Это обуславливает серьёзную социально-демографическую и экономическую проблему совершенствования помощи таким больным [Трушин П.В. и соавт., 2021; Tan, Y. et al., 2020; Huffman, S.S. et al., 2023].

Частота развития инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) после выполнения металлоостеосинтеза даже в специализированных стационарах достигает 19,6% [Ткаченко А.Н. и соавт., 2018; Metsemakers WJ., et al., 2020]. По данным А.М. Ермакова (2023), на основании результатов гистологического исследования при лечении пациентов с острой перипротезной инфекцией (ППИ) после эндопротезирования тазобедренного сустава в 54,5% случаев, а при лечении хронической ППИ - в 91% случаев был диагностирован ХО, той или иной степени активности. N. Renz et. al. сообщают о 32% случаев рецидива гематогенной ППИ после артропластики крупных суставов [Renz, N. et al., 2022].

Таким образом, проблема лечения пациентов ИАИ, как этиопатогенетически, так и тактически, сопряжена с лечением пациентов с ХО [Римашевский, Д.В., Ахтямов И.Ф. и соавт., 2021]. Одной из проблем гнойной хирургии остаётся отсутствие рациональных алгоритмов маршрутизации пациентов с гнойным поражением ОДС. Согласно СанПин 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» все пациенты с ИОХВ должны проходить лечение в отделении гнойной хирургии. Однако, по мнению ряда авторов, пациенты с ИАИ и ППИ должны проходить лечение в специализированных отделениях гнойной остеологии [Артюх В.А., 2023; Шабунин А.В., и соавт., 2023].

Проблема лечения пациентов с гнойным поражением тканей ОДС остается актуальной и нерешенной вследствие отсутствия единых подходов к диагностике и лечению, алгоритмов взаимодействия хирурга и травматолога-ортопеда при оказании медицинской помощи. Санирующие и реконструктивно-восстановительные операции при лечении пациентов с ИАИ и ХО после травматолого-ортопедических вмешательств проводят как хирурги, так и травматологи-ортопеды. До сегодняшнего дня отсутствует четкая регламентация по выбору специалиста, которой бы оказывал помощь пациентам данного профиля [Цветков В.О. и соавт., 2022; Середа, А.П., 2023].

Работа направлена на решение актуальной проблемы гнойной остеологии, а именно, разработку алгоритмов выбора тактики хирургического лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы, а также рациональное применение при этом системной антибиотикотерапии.

### **Степень разработанности проблемы**

В настоящее время в отечественной медицине существует ряд стандартов и рекомендаций для лечения пациентов с гнойным поражением костей, суставов и мягких тканей ОДС: клинические рекомендации «Лечение параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава: клинические рекомендации» (2013) [Артюх В.А. и Божкова С.А., 2013]; Российские национальные клинические рекомендации «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей (2015)» [Гельфанд Б.Р. и соавт., 2015]; клинические рекомендации «Хронический неспецифический остеомиелит (длинных костей): особенности клиники, диагностики и лечения» (2016), [Клюшин Н.М. и соавт., 2016]; Национальные клинические рекомендации «Программа СКАТ-2018» (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) [Яковлев С.В. и соавт., 2018]; клинические рекомендации

«Профилактика инфекций области хирургического вмешательства» (2018) [Брико Н.И. и соавт., 2018]; клинические рекомендации «Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами» (2024) [Божкова С.А. и соавт., 2024].

При анализе данных рекомендаций можно выявить ряд проблемных и спорных вопросов, таких как: отсутствие четких алгоритмов действий при развитии ИОХВ, в том числе при наличии имплантата; возможно ли сохранение инфицированного имплантата, и при каких условиях; порядок действий врача и этапность лечения при развитии ИОХВ; длительность применения системной антибактериальной терапии при лечении пациентов с гнойным поражением ОДС; способ введения антимикробного препарата; возможность применения антибактериальных препаратов, бактериофагов локально; юридическое обоснование применения антибактериальных препаратов, бактериофагов «off label».

На сегодняшний день известны рекомендации зарубежных авторов, имеющие лечебно-диагностические алгоритмы, касающиеся лечения пациентов с гнойным поражением костей, суставов и мягких тканей [Peter E. Ochsner et al., 2017; Parvizi J., Gehrke T., 2018; Steinmetz S., et al., 2019; Depypere, M. et al., 2020; Metsemakers, W.J. et al., 2020].

Однако, при анализе зарубежных рекомендаций также выявлены нерешенные проблемы лечения пациентов с гнойным поражением ОДС, такие как: отсутствие алгоритма выбора лечения пациентов с ХО костей конечностей; отсутствие рекомендаций по выбору тактики лечения пациентов с гнойным поражением ОДС на фоне ППИ, в том числе, для пациентов пожилого и старческого возраста; не решена проблема длительного применения системной антибактериальной терапии (АБТ).

Представляет интерес исследование маркеров воспаления, влияющих на выбор тактики и прогноз эффективности хирургического лечения у пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы, в частности, провоспалительных гематологических индексов.

Не решены вопросы локальной антимикробной терапии при лечении пациентов с ХО, ППИ. Использование индивидуальных спейсеров, металлофиксаторов с антибактериальными покрытиями при этапном хирургическом лечении таких пациентов является перспективным направлением гнойной остеологии.

Решению этих и других задач при лечении пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы посвящено настоящее исследование.

**Цель исследования** – разработать комплексный междисциплинарный подход к лечению пациентов с хирургической инфекцией при патологии опорно-двигательной системы за счет совершенствования способов оперативных вмешательств, тактических алгоритмов, оригинальных методов локальной антибактериальной терапии и местного лечения ран.

### **Задачи исследования**

1. Изучить причины неудовлетворительных результатов лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы и осложнениями травматолого-ортопедических операций.
2. Выявить значимые провоспалительные гематологические индексы, влияющие на выбор тактики и прогноз эффективности лечения у пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы.
3. Оценить эффективность применения оригинальных способов диагностики и хирургического лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы.
4. Разработать на основании результатов экспериментального исследования и внедрить в клиническую практику способ интраоперационного приготовления антимикробной композиции костного цемента и официальных препаратов бактериофагов.
5. Создать и применить в клинической практике оригинальные пресс-формы для изготовления антимикробных спейсеров при двухэтапном хирургическом лечении пациентов.
6. Проанализировать результаты хирургического лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы, в том числе, в зависимости от длительности применения системной антибактериальной терапии.
7. Усовершенствовать алгоритмы выбора тактики хирургического лечения для пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы.
8. Изучить эффективность предложенного комплексного междисциплинарного подхода к лечению пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы с позиции научно обоснованной медицинской практики.

### **Научная новизна исследования**

Выявлена взаимосвязь показателей гематологических провоспалительных индексов и прогноза результатов хирургического лечения пациентов, а также тяжести и активности поражения тканей опорно-двигательной системы гнойным процессом.

Разработан калькулятор для определения риска высокой ампутации у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы, а также создана информационная база данных (свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025619786 от 17.02.2025 г., и база данных № 2025621770 от 21.04.2025 г.).

Созданы оригинальные пресс-формы для изготовления антимикробных спейсеров и их компонентов (патенты РФ на полезные модели № 169743 от 30.03.2017 и № 202061 от 28.01.2021), а также способ индивидуального интраоперационного изготовления тиббиального компонента артикулирующего спейсера коленного сустава.

Разработана и внедрена в клиническую практику оригинальная методика интраоперационного приготовления антимикробной композиции костного цемента на основе полиметилметакрилата, антибактериальных препаратов и/или официальных препаратов бактериофагов.

Усовершенствованы алгоритмы выбора тактики и метода хирургического лечения пациентов с хроническим остеомиелитом и перипротезной инфекцией.

Доказана эффективность предложенного комплексного междисциплинарного подхода к лечению пациентов с хирургической инфекцией опорно-двигательной системы.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в ходе экспериментального исследования данные о физико-механических свойствах полимерной композиции, изготовленной из костного цемента на основе полиметилметакрилата, антибактериальных препаратов и/или бактериофагов следует учитывать при планировании локальной пролонгированной антимикробной терапии при лечении пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы.

Проведенные клинико-экспериментальные исследования способствовали разработке оригинальной методики изготовления разных видов антимикробных спейсеров при двухэтапном хирургическом лечении пациентов с хроническим остеомиелитом и перипротезной инфекцией.

Внедрение разработанного комплексного междисциплинарного подхода к лечению пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы на базе многопрофильного хирургического стационара позволило снизить частоту рецидива хронического остеомиелита и имплантат-ассоциированной инфекции, сократить длительность применения системной антибактериальной терапии.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Методология диссертационного исследования построена на анализе данных научной литературы, посвященной вопросам лечения пациентов с гнойным поражением костей, суставов и мягких тканей, таких как имплантат-ассоциированная инфекция, хронический остеомиелит. По дизайну исследование является нерандомизированным, одноцентровым, ретроспективно-проспективным.

В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования и комплекс современных методов диагностики. Объектами исследования стали 342 пациента с гнойным поражением костей и мягких тканей конечностей. В ретроспективную часть вошли 122 пациента с гнойно-некротическими осложнениями на фоне синдрома диабетической стопы и 50 пациентов с хроническим остеомиелитом костей конечностей. Проспективную часть исследования составили 170 пациентов с хроническим остеомиелитом костей конечностей, перипротезной инфекцией и открытыми инфицированными переломами длинных трубчатых костей с периодом наблюдения 63 (55;78) месяца.

В ходе работы проводили общеклиническое, лабораторное, микробиологическое, инструментальное исследование, анализ качества жизни, когнитивного и личностного статусов пациентов. Хирургическое лечение проводили с учетом действующих клинических и практических рекомендаций, а также с использованием оригинальных методик. Полученные результаты анализировали с помощью корректных статистических методов обработки данных.

Экспериментальная часть исследования была выполнена на базе кафедры «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ВСЭ» ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина» и лаборатории материаловедения Научно-исследовательского технологического института им. С. П. Капицы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для проведения локальной пролонгированной антимикробной терапии при лечении пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы, помимо антибактериальных препаратов, возможно использование официальных препаратов бактериофагов.
2. На выбор тактики и прогноз проводимого лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы оказывают влияние показатели провоспалительных гематологических индексов и коморбидность пациента.
3. Включение в комплекс лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы оригинальных способов хирургического лечения, методов изготовления антимикробных спейсеров способствует увеличению частоты положительных исходов.
4. Результаты хирургического лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы, за исключением пациентов с перипротезной инфекцией, не зависят от длительности применения системной антибактериальной терапии.
5. Комплексный подход, основанный на оптимизации методик хирургического лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы, приводит к снижению продолжительности применения системной антибактериальной терапии на до- и послеоперационном этапах лечения без увеличения частоты рецидивов инфекционно-воспалительного процесса.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объемом выборки пациентов, применением современных общепринятых методов исследования, использованием корректной статистической обработки результатов.

### **Апробация результатов работы**

Результаты диссертационной работы были представлены в виде постерных и устных докладов на региональных, всероссийских и международных научных мероприятиях: VIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Мультимодальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии» (Краснодар, 2016); IX Ежегодной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Доказательная медицина и инновации в области лечения ран» (Новосибирск, 2017); VIII Всероссийской конференции с

международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2021), I Съезде травматологов-ортопедов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2022), Евразийском ортопедическом форуме (Самара, 2024), I Казанском конгрессе хирургов (Казань, 2024), III Межрегиональной научно-практической конференции «Колокольцевские чтения. Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии» (Нижний Новгород, 2025).

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу хирургических и травматолого-ортопедических отделений ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени заслуженного врача России Е.М. Чучкалова». Результаты используют в учебном процессе на кафедре госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии института медицины, экологии и физической культуры федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования. Проведена разработка дизайна работы, проанализирована отечественная и зарубежная научная литература, результаты хирургического лечения пациентов ретроспективной части работы; осуществлен набор и обследование, хирургическое лечение пациентов проспективной части исследования, заполнение индивидуальных карт, обработка массива статистических данных. Предложены и внедрены в клиническую практику оригинальные способы оперативных вмешательств, пресс-формы для создания антимикробных спейсеров, методика интраоперационного изготовления полимерной композиции. Проведен анализ результатов хирургического лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы, сформированы тактические алгоритмы и комплексный междисциплинарный подход.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Настоящее диссертационное исследование соответствует научным специальностям 3.1.9. Хирургия, а именно: разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; экспериментальная и клиническая

разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику; экспериментальная и клиническая разработка современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в том числе эндоскопических и роботических.

### **Публикации по теме диссертации**

Всего по теме диссертационной работы опубликовано 27 научных работ, из них 11 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций; 2 статьи в журналах библиографической базы данных Scopus, 1 статья в журнале библиографической базы данных Web of Science. Получено 2 патента РФ на полезные модели, 1 свидетельство РФ на программу для ЭВМ и 1 свидетельство РФ на базу данных.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 295 страницах машинописного текста, включает в себя: введение, 8 глав (обзор литературы, материалы и методы, 6 глав с результатами собственных исследований), обсуждение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы, который включает 298 источников, из них 129 – отечественных, 169 – зарубежных. Диссертационная работа иллюстрирована 38 таблицами и 83 рисунками.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Дизайн работы.** Клиническая часть исследования выполнена в хирургических и травматолого-ортопедических отделениях ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи имени Заслуженного врача России Е.М. Чучкалова» (ЦСВМП) – клинической базе кафедры госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». Экспериментальная часть работы выполнена на кафедре «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ВСЭ» ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина», в лаборатории материаловедения Научно-исследовательского технологического института им. С. П. Капицы ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет».

Блок-схема дизайна представлена на Рисунке 1.





Рисунок 2 – Дизайн клинической части исследования

### Общая характеристика пациентов ретроспективной части исследования

#### Характеристика пациентов с гнойно-некротическим поражением тканей нижних конечностей на фоне СДС

Для оценки влияния показателей воспалительных гематологических индексов на выбор тактики лечения, объем и вид хирургического вмешательства у пациентов с инфекционным поражением ОДС, а также прогнозирования результата хирургического лечения, провели исследование 122 пациентов с гнойно-некротическим поражением нижних конечностей на фоне СДС. Критериями включения в исследование стали: гнойно-некротические поражения тканей нижних конечностей (абсцесс, флегмона, язва, остеомиелит, гангрена (сухая или влажная) независимо от уровня поражения) на фоне СДС, независимо от его формы (нейропатическая или нейроишемическая), требующие оперативного лечения. В исследование были включены пациенты с III-IV-V степенью СДС согласно классификации F.W.Wagner (1978).

Среди обследованных пациентов мужчин было 60 (49,2%), женщин 62 (50,8%). Средний возраст больных составил 67 (61;72) лет. У 82 (67%) пациентов установили нейроишемическую форму, у 40 (33%) пациентов – нейропатическую форму СДС. У 51 (41,8%) больного наблюдался инсулинозависимый сахарный диабет (СД), у 71 (58,2%) – инсулиннезависимый СД 2 типа. У 82 пациентов (67,2%) была диагностирована гангрена различного уровня распространения и поражения тканей нижней конечности, у 21

(17,2%) пациента диагностирована флегмона мягких тканей, у 19 (15,6%) пациентов – остеомиелит костей стопы на фоне СДС.

Пациентов распределили на три группы в зависимости от уровня проведенной операции: группу 1 – 87 (71,3%) пациентов, которым выполняли операции на уровне стопы (малая ампутация, экзартикуляция, вскрытие флегмоны и т.д.); группу 2 – 13 (10,7%) пациентов, которым выполняли ампутации нижней конечности на уровне верхней трети голени; группу 3 - 22 (18%) пациента, которым была выполнена ампутация на уровне бедра. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела и ряду других значимых показателей до выполнения операций ( $p>0,05$ ).

### **Характеристика пациентов с ХО костей конечностей**

Ретроспективно было выполнено исследование 50 пациентов с ХО костей конечностей. Критериями включения пациентов в работу были: возраст 18 лет и старше, развитие остеомиелитического процесса вследствие травмы, и/или ранее проведенного оперативного вмешательства на ОДС. Критерии невключения: возраст младше 18 лет; огнестрельный остеомиелит; острый или хронический гематогенный остеомиелит; остеомиелит таза и позвоночника.

Пациентов разделили на группы в зависимости от: анатомического типа остеомиелита согласно классификации по Cierny-Mader (1984), наличия или отсутствия имплантата; наличия нарушения анатомической целостности кости (несросшийся перелом, ложный сустав, сегментарный дефект кости на протяжении, требующий восполнения костной ткани методом ВЧКДО по Г.А. Илизарову); наличия или отсутствия полостного дефекта костной ткани, требующего его восполнения.

У всех пациентов в ретроспективном исследовании в пред- и послеоперационном периоде, на стационарном и амбулаторном этапах лечения средняя длительность применения системной АБТ (парентеральной и/или пероральной) превысила 14 дней.

### **Общая характеристика пациентов проспективной части исследования**

Проспективную часть исследования составили 170 пациентов с инфекцией ОДС. Из них 114 (67,1%) пациентов были с ХО костей конечностей, 41 (24,1%) пациент с инфекцией области хирургического вмешательства (ИОХВ) после артропластики суставов, 15 (8,8%) – с ОИП костей конечностей. Критериями включения пациентов в исследование стали: возраст 18 лет и старше, развитие остеомиелита вследствие травмы, и/или ранее проведенной операции на ОДС, развитие ИОХВ после артропластики, ОИП.

Критерии невключения: возраст младше 18 лет; огнестрельный остеомиелит; острый или хронический гематогенный остеомиелит; остеомиелит таза и позвоночника, гнойно–некротическая форма СДС. Характеристика пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Общая характеристика пациентов проспективного исследования

Параметры	n=170
Женщины, n (%)	73 (42,9%)
Мужчины, n (%)	97 (57,1%)
Возраст (Me (IQR), годы)	53 (39;64)
Хронический послеоперационный остеомиелит, n (%)	80 (47%)
Хронический посттравматический остеомиелит, n (%)	34 (20%)
ИОХВ после артропластики тазобедренного сустава, n (%)	29 (17%)
ИОХВ после артропластики коленного сустава, n (%)	12 (7%)
Открытые инфицированные переломы костей конечностей, n (%)	15 (9%)

### **Характеристика пациентов с ХО костей конечностей**

Среди обследованных пациентов с ХО (114 пациентов) мужчин было 70 (61,4%), женщин – 44 (38,6%). Медиана возраста составила 48,5 лет (36;57). У 80 (70%) пациентов был установлен диагноз послеоперационный ХО, у 34 (30%) – посттравматический. Чаще наблюдали поражение нижних конечностей (94;82,3%), в частности, костей голени (63;55,3%). У 16 (14%) пациентов в инфекционный процесс был вовлечен смежный к пораженному сегменту конечности сустав. Наличие свищей выявили у 85 (74,6%) пациентов, раны – у 22 (19,3%). При микробиологическом исследовании наблюдали культуру-негативные анализы у 21 (18,42%) пациента, в 86 (75,44%) случаях выявили монокультуру (*Staphylococcus aureus* в 79%), в 7 (6,14%) случаях - микробные ассоциации.

Согласно анатомической классификации остеомиелита в исследование были включены: 10 пациентов (8,8%) с I анатомическим типом, 6 (5,3%) – со II типом, 60 (52,6%) пациентов – с III типом, 38 (33,3%) – с IV анатомическим типом по классификации Cierny–Mader (1984). В зависимости от типа ХО изучали длительность системной АБТ, эффективность применённых способов хирургического лечения.

Эти же показатели изучали у 37 пациентов с ХО и наличием имплантата (17 мужчин (46%), 20 женщин (54%); средний возраст 50 (33;60) лет). У них отсутствовали дефекты костной ткани IV анатомического типа по Cierny–Mader, требующие выполнения реконструктивно- восстановительных вмешательств с использованием остеосинтеза.

### Характеристика пациентов с ИОХВ после артропластики суставов

Провели исследование 41 пациента с ИОХВ, из них у 29 пациентов осложнение развилось после эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТБС), у 12 пациентов – после тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС).

Среди 29 больных после ЭТБС мужчин было 15 (51,7%), женщин – 14 (48,3%); средний возраст 68 (60,5;78,5) лет). Из них, у 25 (86,2%) пациентов ИОХВ развилась после тотальной артропластики, у 4 (13,8%) – после гемиартопластики ТБС. У 17 (58,6%) пациентов операция была выполнена по поводу остеоартроза, у 12 (41,4%) – по поводу закрытого перелома шейки бедренной кости. Согласно классификации D. Tsukayama (1996) в 62,1% (n=18) случаях зафиксировали острую послеоперационную перипротезную инфекцию (ППИ), в 10,3% (n=3) случаях – хроническую глубокую ППИ. В 27,6% (n=8) случаях, согласно Российским национальным рекомендациям «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей» (2015), поверхностную ИОХВ. Культуро-негативные ППИ зафиксировали у 24,1% (n=7) пациентов, у 62,1% (n=18) выявили монокультуру, в 13,8% (n=4) случаях возбудителем стали микробные ассоциации.

Среди 12 пациентов после ТЭКС мужчин было 4 (33,3%), женщин - 8 (66,7%); средний возраст 62 (60;65) года). Во всех случаях ТЭКС было выполнено по поводу остеоартроза КС. Согласно классификации D.T. Tsukayama (1996) ППИ 1 типа была диагностирована у 2 (16,7%) пациентов, ППИ 2 типа – у 7 (58,3%). Еще у 3 (25%) пациентов была диагностирована поверхностная ИОХВ в раннем послеоперационном периоде. При хронической ППИ свищевая форма была диагностирована у 5, безсвищевая у 2 пациентов. Культуро-негативные ППИ зафиксировали у 25% (n=3) пациентов. *St. aureus* (MSSA) был обнаружен у 3 пациентов, *St. aureus* (MRSA) – у 1, *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) – у 1, *Enterococcus faecalis* – у двух больных, гемолитический стрептококк – у 1 пациента. Микробные ассоциации выявлены у 16% (n=2) пациентов.

У пациентов с ИОХВ после артропластики и с ХО изучали эффективность новых хирургических подходов к локальному антимикробному лечению инфекции с применением полимерных композиций с АБП и/или препаратами бактериофагов с индивидуальным изготовлением антимикробных спейсеров, изучали длительность системной АБТ, эффективность местных способов лечения ран.

Среди пациентов проспективного исследования также были больные с открытыми инфицированными переломами костей конечностей – из них 8 (53,3%) мужчин, 7 (46,7%)

женщин, медиана возраста 60 лет (49;73). У пациентов наблюдали моносегментарные травмы: перелом костей предплечья у 1 (6,7%), перелом бедренной кости – у 4 (26,7%), перелом костей голени у 10 (66,7%) пациентов. Согласно классификации открытых переломов, Gustillo Anderson I тип наблюдали у 6 (40%), II тип – у 2 (13,3%), IIIA тип – у 1 (6,7%), IIIB тип – у 5 (33,3%), IIIC тип – у 1 (6,7 %) пациента. Для определения тактики лечения данной категории пациентов использовали классификацию ХО, согласно которой все пациенты были отнесены к IV анатомическому типу по Cierny–Mader.

### **Методы исследования**

**Клиническое обследование** проводили с целью анализа общего соматического статуса пациента, диагностики сопутствующих заболеваний. Рассчитывали индекс коморбидности Чарлсон, определяли наличие противопоказаний для оперативного лечения. Осуществляли классический хирургический, травматолого-ортопедический осмотр пораженной конечности с определением необходимых параметров.

С позиций пациентоориентированного подхода для оценки психологического состояния пациентов использовали: сокращенный опросник ММРІ, личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ); шкалу Цунга для самооценки депрессии в адаптации Т.И. Балашовой; шкалу самооценки реактивной и личностной тревожности С.Д. Spielberger; опросник Басса–Дарки для диагностики агрессивных и враждебных реакций. Для оценки качества жизни применяли опросник «SF-36». Для оценки когнитивных расстройств – краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE).

**Лабораторные исследования** крови и мочи проводили по стандартным методикам до начала и в динамике лечения. Всем пациентам на этапе стационарного лечения при поступлении и выписке проводили оценку провоспалительных индексов. Изучали: лейкоцитарный индекс воспаления (ЛИВ); лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф–Калифу, ядерный индекс интоксикации (ЯИ) по формуле Г.А. Даштаянца, лейкоцитарный индекс интоксикации В.К. Островского (ЛИИО), индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК), индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛСОЭ), лимфоцитарно–гранулоцитарный индекс (ИЛГ), индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ), индекс отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), индекс отношение моноцитов к лимфоцитам (M/L ratio).

**Инструментальные исследования.** Рентгенографию пораженного сегмента конечности выполняли в двух стандартных проекциях, на до- и послеоперационном этапах лечения с помощью аппаратов УниКоРД (МТЛ, Россия) и FDR Smart X (Fujifilm, Япония). Интраоперационно применяли С-дугу «Электрон» (НИПК, Россия). Компьютерную томографию проводили на томографе General Electric Optima 64–sl. (General Electric, США). Рентгенофистулографию в двух стандартных проекциях выполняли пациентам со свищевой формой ХО и/или пациентам с перимплантной инфекцией. В сложных диагностических случаях осуществляли КТ–фистулографию с последующим анализом 3D–реконструкции изображения.

**Микробиологические исследования** выполняли всем пациентам с целью определения микробного возбудителя и его чувствительности к АБП. Для посева брали отделяемое из свищей и гнойно–некротических ран. Посев проводили на стандартные питательные среды, с последующим изучением чувствительности выделенных штаммов диско–диффузионным методом в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2.1980–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». Чувствительность к бактериофагам определяли у 35 выделенных и идентифицированных штаммов микроорганизмов методом «стекающая капля» по наличию или отсутствию зоны лизиса микробов в области контакта с препаратом. Определяли чувствительность к поливалентному пхиобактериофагу, стафилококковому и синегнойному бактериофагам, стрептококковому, клебсиеллезному бактериофагам, препарату «Секстафаг»®.

#### **Общие подходы к назначению антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов**

Всем пациентам с хронической ИОХВ после артропластики назначали этиотропную АБТ парентеральным введением препаратов в стандартных дозах в зависимости от результатов микробиологического исследования раневого отделяемого после проведения дебридмента. Коррекцию АБТ проводили в зависимости от результатов лечения, наличия побочных реакций и/или осложнений, показателей провоспалительных гематологических индексов и базовых острофазовых показателей крови. Всем пациентам с острой ИОХВ после артропластики в дооперационном (1–2 дня) и раннем послеоперационном периоде проводили стартовую эмпирическую комбинированную АБТ парентеральным (в/в) введением препаратов в стандартных дозах. В большинстве случаев терапию начинали на этапе оперативного вмешательства.

Всем пациентам с ХО на дооперационном этапе АБТ не назначали. Системную АБТ назначали по показаниям только в послеоперационном периоде. Использовали локальную АБТ посредством имплантации антимикробного спейсера из РММА, импрегнированного АБП и/или препаратами бактериофагов, а также путём пластики остеомиелитической полости той же композицией или коллагеновой губкой, импрегнированной АБП. Все АБП подбирали с учетом чувствительности выделенного микробного агента, а при отсутствии таковых, к стандартной упаковке костного цемента на основе РММА весом 40 г добавляли раствор гентамицина 480 мг и порошок ванкомицина 3 г.

### **Общие подходы к хирургическому лечению пациентов**

Основой лечения была радикальная хирургическая санация очага инфекции. При необходимости проводили реконструктивно-восстановительные операции. Стремилась к одноэтапному хирургическому лечению, но в ряде случаев проводили его двухэтапно, выполняя сначала санацию очага инфекции, затем этап реконструкции после купирования инфекции. Вид и объем вмешательства определяли в зависимости от характера, степени и объема поражения костной и мягких тканей.

Пациенты с ИОХВ после артропластики получали лечение согласно действующих отечественных и международных рекомендаций. При поверхностной ИОХВ проводили радикальный дебридмент раны, дренирование, в ряде случаев – **вакуум-терапию раны (NPWT)** с помощью аппарата Suprasorb® CNP1 фирмы Lohmann & Rauscher (Австрия); при острой глубокой ИОХВ выполняли радикальную хирургическую обработку с сохранением хорошо фиксированных компонентов эндопротеза (РСЭП); при хронической глубокой ИОХВ проводили ревизионное эндопротезирование с удалением компонентов и установкой артикулирующего спейсера, или выполняли артродез сустава.

В случае двухэтапного хирургического лечения пациентов с ХО и пациентов с ИОХВ после артропластики на первом этапе старались применять локальное антимикробное лечение с применением созданной по новой методике полимерной композиции с АБП и/или препаратами бактериофагов с индивидуальным изготовлением антимикробных спейсеров, в том числе, с применением оригинальных пресс-форм.

При возможности выполнения пациенту с ХО или ОИП блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза (БИОС) длинной трубчатой кости, апробировали и внедрили в клиническую практику **двухэтапный реостеосинтез**. На первом этапе после санации очага инфекции выполняли имплантацию интрамедуллярного армированного антимикробного спейсера. На втором этапе после купирования инфекции спейсер удаляли и проводили окончательную фиксацию костных фрагментов путем БИОС

штифтом с антимикробным покрытием из РММА, импрегнированного АБП.

В Ульяновском ЦСВМП нами апробирован и внедрён **метод медулоскопии** при хирургическом лечении пациентов с ХО длинных трубчатых костей. Видеоэндоскопия позволяла контролировать удаление остаточного костного дебриса, инородных тел после рассверливания канала, при этом в ряде случаев отсутствовала необходимость его расширения, что снижало травматичность вмешательства, повышало качество saniрующей операции. Эндоскоп вводили в проекции оперативного доступа для остеосинтеза или через остеомиелитическую полость.

При обработке очага инфекции использовали общепринятые приемы, направленные на эрадикацию инфекции из раны и окружающих тканей. Пациентам с медуллярной формой ХО, например, остеонекрсеквестрэктомия проводили путем рассверливания канала, который обильно промывали растворами антисептиков и вакуумировали, используя систему Pulsavac® Plus Wound Debridement System (Zimmer Biomet, USA).

**Оценка результатов хирургического лечения.** Оценку результатов лечения пациентов проводили в зависимости от характера патологии. Подгруппы различались по способу хирургического лечения, длительности АБТ. Пациентов оценивали и сравнивали между собой по следующим показателям: пол, возраст, локализация инфекции, вид микробного патогена, характер остеомиелитического процесса, анатомический тип ХО согласно классификация по Cierny–Mader, данным лабораторных анализов, показателям провоспалительных индексов, наличию сопутствующих соматических заболеваний, характеру проведенного оперативного лечения (одноэтапное или этапное), исходу (положительный или отрицательный), наличию рецидивов в течении 12 месяцев и спустя 12 месяцев с момента последней операции. При оценке исхода лечения использовали два критерия: «положительный» или «отрицательный» результат.

Положительным клиническим результатом при лечении пациентов с ХО костей конечностей считали купирование явлений остеомиелита и отсутствие клинических проявлений рецидива процесса спустя 12 месяцев с последней операции, а также консолидацию кости, если имелось нарушение ее анатомической целостности (перелом, ложный сустав и т.д.). Отрицательным считали результат, при котором не было зафиксировано купирования явлений остеомиелита или был рецидив процесса в течение 12 месяцев с последней операции, отказ пациента от продолжения лечения, отсутствие консолидации кости. Если наступала ремиссия ХО, но отсутствовало сращение кости (и наоборот), результат также считали отрицательным.

При оценке результатов лечения пациентов с открытыми инфицированными переломами положительным результатом считали сращение перелома, заживление раневого дефекта, отсутствие осложнений в виде остеомиелитического процесса. Отрицательный результат расценивался как отсутствие сращения перелома, и/или отсутствие купирования явлений инфекции, и/или отсутствие заживления раневого дефекта, и/или развитие осложнений в виде остеомиелитического процесса.

При оценке результатов лечения пациентов с поверхностной ИОХВ после артропластики положительным результатом считали купирование ИОХВ с сохранением эндопротеза; отрицательным – распространение процесса на глубжележащие ткани и выполнение РЭ. При глубокой ИОХВ после артропластики положительным результатом считали купирование ИОХВ с сохранением эндопротеза после РСЭП; купирование ИОХВ после РЭ с установкой антимикробного спейсера или артродезирования сустава с сохранением опороспособности конечности. Отрицательным результатом считали рецидив ИОХВ с необходимостью РЭ после РСЭП; рецидив ИОХВ после РЭ с установкой антимикробного спейсера или артродезирования сустава, летальный исход.

За пациентами было проведено наблюдение сроком 63 (55;78) месяца. Минимальный срок наблюдения после санирующей операции составил 12 месяцев.

Статистическую обработку результатов проводили с применением компьютерного пакета Statistica for Windows 6.0 с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик ООО "Статтех", Россия). Нормальность распределения количественных данных проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk's W test). В зависимости от выявленного типа распределения данные представлены либо как  $M \pm SD$  (среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение) при нормальном распределении, либо как  $Me$  (IQR) — медиана и интерквартильный размах (25–75-й перцентили) при ненормальном распределении. Для сравнения двух независимых групп применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении данных или U-критерий Манна–Уитни при распределениях, отличных от нормального. Если анализ включал три и более групп, использовали критерий Крускала–Уоллиса. Категориальные переменные анализировали с помощью точного критерия Фишера. Точность диагностических тестов оценивали методом ROC-анализа. Для определения факторов, связанных с вероятностью наступления события, проводили логистическую регрессию. Для исследования многокомпонентных взаимосвязей применяли множественную логистическую регрессию. Статистически значимыми считали результаты при уровне  $p < 0,05$ .

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Результаты экспериментального исследования

Для создания антимикробных спейсеров, пластики костных полостей в работе применяли композицию из костного цемента (КЦ) на основе РММА, в которую добавляли АБП и/или препараты бактериофагов. Для изучения физико-биологических свойств композиции выполняли экспериментальное исследование.

### Оценка влияния добавления разных антибактериальных препаратов на температуру экзотермической реакции полимеризации костного цемента

Была проведена серия опытов *in vitro* с использованием: КЦ на основе РММА Synicem 1<sup>®</sup> (Франция), КЦ на основе РММА Palacos<sup>®</sup> MV+G (Германия), одноразовой вакуумной системы для смешивания и введения КЦ Synimix V (Франция), бесконтактного инфракрасного термометра ADA TemPro 300 (Китай), гигрометра психрометрического ВИТ – 2 (Россия), коммерческого препарата бактериофагов («Секстафаг», серия П773, дата выпуска 08.2015г, ФГУП «НПО Микроген», Россия). Провели 8 серий по 4 опыта. В первой серии проводили смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> в стеклянной таре. Во второй серии – смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> с АБП (цефотаксим) (10% массы препарата от массы упаковки КЦ). В третьей серии – смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> с АБП (цефотаксим) (20% массы препарата от массы упаковки КЦ). В четвертой – смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> с раствором АБП (гентамицин) (480 мг антибиотика). В пятой серии проводили смешивание охлажденных до 5°C компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup>. В шестой серии – смешивание в стеклянной таре компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> с раствором коммерческого препарата бактериофагов «Секстафаг<sup>®</sup>» (50% от объема мономера). В седьмой серии проводили смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup>, при этом количество мономера было уменьшено на 50% и составило 10 мл, добавляли раствор препарата бактериофагов «Секстафаг<sup>®</sup>» (10 мл). В восьмой серии проводили смешивание компонентов упаковки КЦ (40г) Palacos<sup>®</sup> MV+G в стеклянной таре.

Дополнительно были выполнены измерения температуры экзотермической реакции при изменении количественного соотношения мономер (жидкость) / полимер (порошок) в сторону уменьшения вводимого в состав мономера на 25% (5мл) и 75% (15мл) от исходного объема. Снижение вводимого мономера на 75% препятствовало полноценному смешиванию, формированию композиции. При снижении количества

мономера на 25% средняя температура экзотермической реакции полимеризации КЦ на основе РММА в серии из 4-х опытов составила  $88,6 \pm 0,6$  °С.

Исследования во всех сериях эксперимента проводили *in vitro*, в операционной, с температурой окружающей среды от 22,4° С до 23° С. Для проведения опыта после смешивания компонентов полимерной композиции изготавливали из неё вручную диск диаметром 45-50 мм, толщиной 5-6 мм. Измерение температуры проводили на поверхности диска при помощи бесконтактного инфракрасного термометра. Значимое снижение среднего показателя температуры по сравнению с данными, полученными в 1-ой серии, наблюдали во 2-ой ( $92,8 \pm 1,6$  и  $89,8 \pm 0,9$ °С, соотв.,  $p_{1-2}=0,004$ ), 3-ей ( $92,8 \pm 1,6$  и  $85,7 \pm 5,0$ °С, соотв.,  $p_{1-3}=0,04$ ), 4-й ( $92,8 \pm 1,6$  и  $87,8 \pm 1,9$ °С, соотв.,  $p_{1-4}=0,004$ ) и 7-ой ( $92,8 \pm 1,6$  и  $56,5 \pm 1,3$ °С, соотв.,  $p_{1-7}<0,001$ ) сериях. Таким образом, добавление АБП (цефотаксим в разной дозировке, раствора гентамицина) приводило к снижению среднего показателя температуры ЭРП КЦ на основе РММА на 3°С, 7°С и 5°С соответственно. Отмечали значимое снижение среднего показателя температуры ЭРП КЦ при добавлении коммерческого препарата бактериофагов «Секстафаг» на 4°С и уменьшение на 36°С при уменьшении количества мономера на 50% (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели температуры экзотермической реакции полимеризации КЦ на основе РММА в зависимости от добавления антимикробных препаратов

Серия, №	Температура экзотермической реакции полимеризации, °С				
	Опыт №1	Опыт №2	Опыт №3	Опыт №4	Среднее значение в серии (°С), $M \pm SD$
1	91	94,9	92,3	92,8	$92,8 \pm 1,6$
2	88,9	90,8	89,2	90,1	$89,8 \pm 0,9^*$
3	79,3	90	89,4	84	$85,7 \pm 5,0^*$
4	90,6	87,1	86,4	87,2	$87,8 \pm 1,9^*$
5	89,7	89,6	88,3	95,8	$90,9 \pm 3,4$
6	88,1	87,3	87,9	90,5	$88,5 \pm 1,4$
7	58,2	55,2	57,0	55,6	$56,5 \pm 1,3^*$
8	92,4	93,8	91,1	93,5	$92,7 \pm 1,2$

Примечание: \* $p_{1-2}=0,004$ ,  $p_{1-3}=0,04$ ,  $p_{1-4}=0,004$ ,  $p_{1-7}<0,001$

**Анализ влияния добавления АБП на прочностные характеристики полимерной композиции костного цемента.** В ходе исследования провели 6 серий по 5 опытов. В первой серии проводили смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1® в стеклянной таре. Во второй серии – смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1® с АБП (цефотаксим) (10 % массы препарата от массы упаковки КЦ). В третьей серии

проводили смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> с АБП (цефотаксим) (20 % массы препарата от массы упаковки КЦ). В четвертой серии проводили смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> с раствором АБП (гентамицин, 480 мг). В пятой серии – смешивание в стеклянной таре компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> с раствором коммерческого препарата бактериофагов «Секстафаг» (серия П773, ФГУП «НПО Микроген», Россия) (50 % от объема мономера). В шестой серии проводили смешивание компонентов упаковки КЦ Synicem 1, количество мономера было уменьшено на 50 % и составило 10 мл, дополнительно в композицию добавляли раствор коммерческого препарата бактериофагов «Секстафаг» (10 мл).

Для проведения опыта в каждой серии после ручного смешивания компонентов композиции согласно ГОСТ ISO 5833–2011 при помощи пресс-формы были изготовлены цилиндры диаметром 6 мм ( $\pm 0,1$  мм) длиной 12 мм ( $\pm 0,1$  мм). Испытания образцов проводили на электромеханической испытательной машине LFM 125 кН (Walter+Bai, Швейцария) при  $t = 23$  °С ( $\pm 0,5$  °С). Нагрузка на образцы была в диапазоне 10–10000 Н, скорость движения траверсы согласно ГОСТ ISO 5833–2011 – 20 мм/мин.

Было обнаружено, что прочность акрилового КЦ на основе РММА Synicem 1<sup>®</sup> (Франция) (серия 1) превышает разрешенную по ГОСТу ( $>70$  Мпа). При смешивании компонентов упаковки КЦ Synicem 1<sup>®</sup> (Франция) с АБП цефотаксим (порошок, 10% массы препарата от массы упаковки КЦ, серия 2; порошок, 20 % массы препарата от массы упаковки КЦ – серия 3) значимых различий прочностных характеристик по сравнению с серией 1 выявлено не было ( $p = 0,82$  и  $p = 0,1$ ).

Отмечено значимое снижение прочностных характеристик КЦ на основе РММА Synicem 1<sup>®</sup> (Франция) при добавлении АБП в виде жидкости в сериях 4 ( $p < 0,0001$ ) и 5 ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с серией 1. При добавлении жидкого АБП и удалении 50 % исходного объема мономера прочностные характеристики антимикробной композиции на сжатие значимо снижались по сравнению с серией 1 ( $p = 0,0006$ ), однако соответствовали ГОСТу ( $\geq 70$  Мпа).

### **Определение фагочувствительности возбудителей инфекции ОДС**

Чувствительность к бактериофагам определяли у 35 выделенных и идентифицированных штаммов микроорганизмов (Таблица 3). Было выявлено, что наибольшей фагочувствительностью обладают *Staphylococcus aureus* (MSSA) – 85% штаммов и *Enterococcus faecalis* – 100% штаммов.

Таблица 3 – Фагочувствительность штаммов возбудителей инфекции ОДС

Грамположительные кокки	Тип бактериофага				
	ПНО	СТАФ	СЕКСТ	СИНЕГ	СТРЕП
Staphylococcus aureus MSSA (n=27)	24(21)	25(12)	3(2)	-	-
Staphylococcus aureus MRSA (n=1)	1(0)	1(0)	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa (n=3)	2(0)	-	1(1)	2(0)	-
Enterococcus faecalis (n=3)	3(3)	-	-	-	3(2)
Klebsiella pneumoniae (n=1)	1(1)	-	-	-	-

ПНО – поливалентный пиобактериофаг; СТАФ – стафилококковый; СЕКСТ-«Секстафаг»; СИНЕГ – синегнойный; СТРЕП – стрептококковый бактериофаг; «-» – чувствительность не определяли; в скобках указано количество штаммов, чувствительных к бактериофагу

Дополнительно в эксперименте была определена **температурная устойчивость стафилококкового и энтерококкового бактериофагов препарата «Секстафаг®»**. На основании полученных данных был сделан вывод, что исследуемые бактериофаги препарата «Секстафаг®» обладают термоустойчивостью. Однако, температура экзотермической реакции полимеризации официального КЦ на основе РММА (например, Synicem 1® (Франция) или Palacos® MV+G (Германия)) приводит к полной гибели вирусных частиц. В то же время, использование полимерной композиции с уменьшенным содержанием мономера до 50% (жидкой части), будет способствовать сохранению вирусных (фаговых) частиц в структуре оригинальной полимерной композиции РММА. Таким образом, нами была разработана **методика создания полимерной композиции**. Дополнительно в композицию добавляли раствор коммерческого препарата бактериофагов «Секстафаг®» в объеме, равном удаленной жидкой части мономера. При этом раствор бактериофагов и оставшийся раствор мономера добавляли к порошку полимера одновременно.

#### **Метод изготовления индивидуальных антимикробных спейсеров**

С целью проведения местной пролонгированной антибактериальной терапии, а также в ряде случаев для временной стабилизации костных фрагментов, мы внедрили в клиническую практику метод интраоперационного изготовления интрамедуллярных антимикробных спейсеров при помощи оригинальных пресс-форм: «Пресс-формы для

изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов» (патент РФ на полезную модель № 169743 от 30.03.2017) и «Формы для изготовления головки монополярного спейсера» (патент РФ RU 202061 от 28.02.2021).

Пресс-форма содержит две плиты, снабженные обращенными друг к другу симметричными каналами. В каждой плите по длинной стороне на одинаковом расстоянии друг от друга выполнены каналы полуцилиндрической формы различного радиуса, причем каналы полуцилиндрической формы максимального радиуса расположены по краям плит. В углах нижней плиты имеются впрессованные направляющие втулки с резьбой на концах. В углах верхней плиты выполнены отверстия для направляющих втулок. На торцах верхней и нижней плит выполнены мерные линейки для определения длины спейсера или штифта (Рисунок 1).

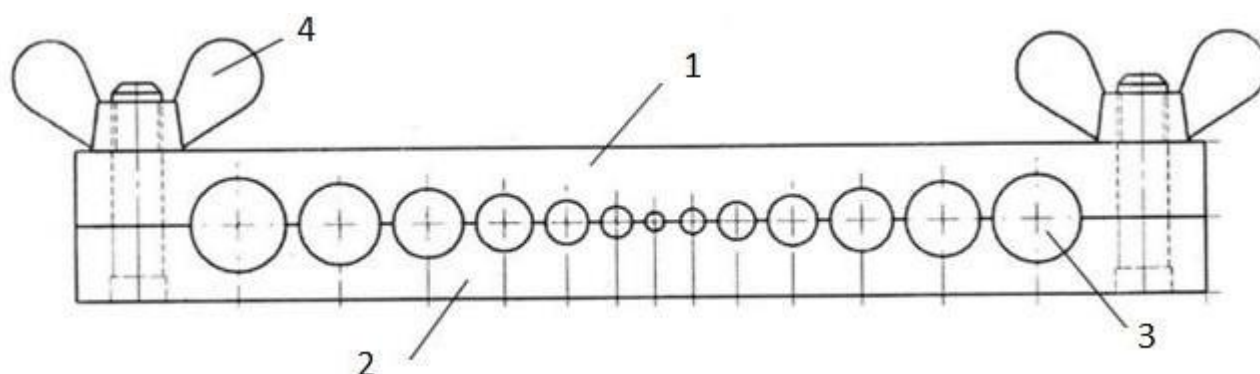


Рисунок 1 - Схема пресс-формы: 1 – верхняя плита, 2 – нижняя плита, 3 – каналы плит полуцилиндрической формы, 4 – гайки-барашки для соединения плит между собой

Возможно индивидуальное изготовление спейсера нужного диаметра от 3 до 15 мм с шагом 1 мм и длины до 400 мм, что позволяет имплантировать его в любую длинную трубчатую кость. Деформации оси спейсера не происходит, так как КЦ и армирующий элемент спейсера располагаются строго в канале пресс-формы. Изготовление спейсера по данной методике ускоряет время операции за счет минимизации действий хирурга. При использовании пресс-формы возможно армирование спейсера спицей Киршнера, штифтом Богданова, изоэластичным штифтом, штифтом Кюнчера. Все АБП, добавляемые в РММА, подбирали с учетом антибиотикочувствительности и фагочувствительности выделенного микробного агента (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Изготовление антибактериальных покрытий металлофиксаторов с помощью пресс-формы в операционной: А – тибиальный штифт для БИОС с антимикробным покрытием из РММА; Б – интрамедуллярный антимикробный спейсер

Нами предложена оригинальная «Форма для изготовления головки монополярного спейсера» (патент РФ RU 202061 от 28.02.2021). С помощью неё возможно изготовление как монополярной головки спейсера тазобедренного сустава, так и ацетабулярного компонента артикулирующего спейсера и монополярного спейсера плечевого сустава (Рисунок 3).

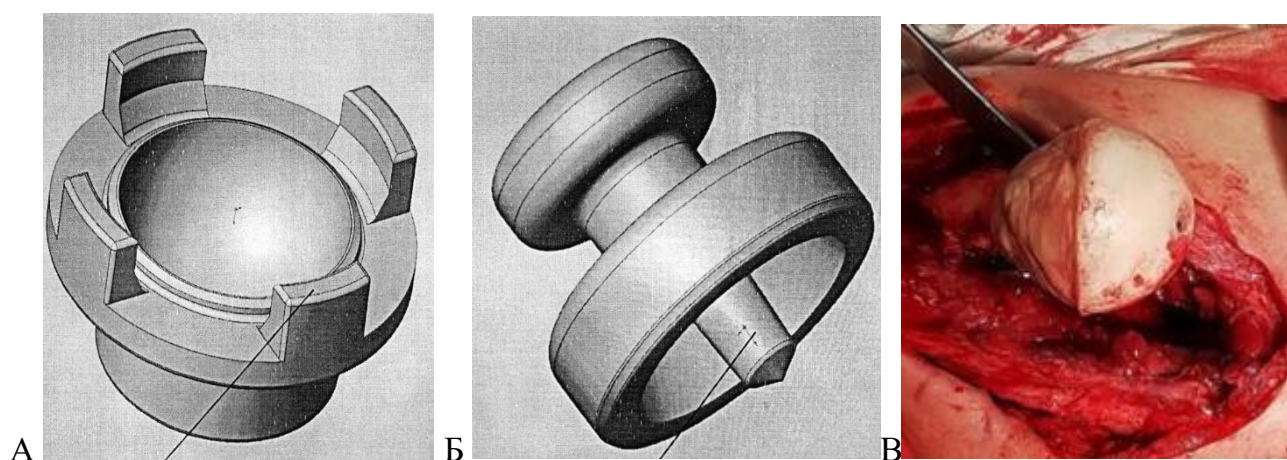


Рисунок 3 – Форма для изготовления головки монополярного спейсера: 3 D модели нижней (А) и верхней (Б) частей формы; В – установка изготовленного антимикробного спейсера после сегментарной резекции проксимального отдела левой плечевой кости

### Выявление значимых провоспалительных гематологических индексов, влияющих на выбор тактики и прогноз эффективности лечения пациентов

Пациентам с ХО на этапе стационарного лечения при поступлении и выписке были рассчитаны провоспалительные индексы, а именно: ЛИВ, ЛИИ, ЯИИ, ЛИИО, ИСЛК, ИЛСОЭ, ИЛГ, ИСНЛ, ИСНМ, ИСЛМ, ИСЛЭ, NLR, MLR. Наблюдали значимую разницу в динамике индексов, отражающих эндогенную интоксикацию и тканевой распад, таких как ЛИИ ( $p=0,02$ ) и ИСНЛ ( $p=0,02$ ), демонстрирующих соотношение клеток неспецифической и специфической реактивности, нарушение иммунологического ответа, ИСЛЭ ( $p<0,001$ ), косвенно оценивающего процессы гиперчувствительности немедленного и замедленного типа.

При сравнении провоспалительных индексов у мужчин по сравнению с женщинами, наблюдали более высокие показатели ИЛСОЭ 0,42 (0,24;1,16) и 0,23 (0,14;0,35) соответственно,  $p=0,001$ . Были выявлены различия в показателях провоспалительных индексов в зависимости от уровня коморбидности пациентов. При высокой коморбидности наблюдали повышение ИСЛМ ( $p=0,04$ ), MLR ( $p=0,03$ ) и ИЛСОЭ ( $p=0,0003$ ) по сравнению с пациентами, у которых был низкий индекс коморбидности Чарлсон.

При сравнении показателей провоспалительных индексов у пациентов с ХО и отрицательным результатом хирургического лечения наблюдали значимое повышение **ИСНМ** по сравнению с пациентами с положительным исходом (8,5 (7,5; 10,20) и 7 (5,7; 8,10) соответственно,  $p=0,03$ ). Для остальных провоспалительных индексов статистической значимости выявлено не было (Рисунок 4, Таблица 4).



Рисунок 4 – Прогностическая значимость индекса соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) у пациентов с ХО

Таблица 4 – Сравнительные показатели провоспалительных индексов сыворотки крови пациентов с ХО в зависимости от результатов хирургического лечения

Параметры	Положительный результат (n=98)	Отрицательный результат (n=16)	Р
Лейкоцитарный индекс воспаления, Me (IQR)	0,2 (0,13;0,35)	0,18 (0,08;0,30)	0,42
Лейкоцитарный индекс интоксикации, Me (IQR)	1,52 (1,03;2,03)	1,87 (1,24;2,35)	0,32
Ядерный индекс интоксикации, Me (IQR)	0,04 (0,03;0,06)	0,05 (0,04;0,05)	0,99
Лейкоцитарный индекс интоксикации В.К. Островского, Me (IQR)	1,57 (1,14;2,02)	1,83 (0,72;2,23)	0,61
Индекс сдвига лейкоцитов крови, Me (IQR)	1,48 (1,14;2,10)	1,92 (1,29;2,15)	0,12
Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ, Me (IQR)	0,53(0,21;1,11)	0,38(0,18;0,75)	0,95
Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс, Me (IQR)	4,57 (3,06;6,21)	3,66 (2,86;6,52)	0,52
Индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов, Me (IQR)	2,16 (1,55;3,16)	2,67 (0,86;3,23)	0,71
Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, Me (IQR)	<b>7 (5,7; 8,10)</b>	<b>8,5 (7,5; 10,20)</b>	<b>0,03</b>
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, Me (IQR)	3,14 (2,54;4,03)	3,83 (2,23;6,60)	0,21
Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов, Me (IQR)	17,3 (7,24;27,13)	18,8 (8,46;63,6)	0,28
Отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), Me (IQR)	2,03 (1,39;2,62)	2,49 (1,19;3,36)	0,29
Отношение моноцитов к лимфоцитам (MLR), Me (IQR)	0,32 (0,25;0,38)	0,26 (0,15;0,45)	0,24
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), Me (IQR)	15 (8;40)	19,5 (10;37)	0,75

На основании результатов исследования был сделан вывод, что при оценке прогностической значимости индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ) менее 8,5 определял благоприятный исход в течение года у пациентов с ХО (чувствительность – 73,2%, специфичность – 48,8% (AUC=0,64); p=0,01).

При анализе провоспалительных индексов у пациентов с ХО IV типа и I-II-III типа по Cierny-Mader наблюдали значимые различия между группами с длительностью АБТ 1-7 дней и отсутствием АБТ (отношение нейтрофилов к лимфоцитам p=0,04; индекс соотношения нейтрофилов и лейкоцитов, индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, p=0,01) длительностью АБТ 1-7 дней в значениях ИСНМ и ЯИИ. При анализе

провоспалительных индексов у пациентов с ХО при наличии имплантата в зависимости от проводимой или не проводимой АБТ не было выявлено значимых отличий.

Исследование провоспалительных гематологических индексов выполняли также в ретроспективном исследовании у **пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы**. Было выявлено статистически значимое повышение среднего показателя **индекса NLR** в группах пациентов с ампутациями на уровне верхней трети голени и ампутациями на уровне бедра (2 и 3 группы соответственно), по сравнению с данными, полученными в 1 группе пациентов, которым выполняли операции на уровне стопы ( $p_{1-2}=0,018$ ;  $p_{1-3}=0,0034$ ). При этом, значимого увеличения среднего показателя индекса NLR в группе 3 по сравнению с группой 2 не было выявлено ( $p_{2-3}>0,05$ ). При сравнении среднего показателя индекса NLR у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями на фоне СДС и среднего показателя индекса NLR у пациентов с ХО костей конечностей была обнаружена значимая разница в сторону увеличения данного показателя у пациентов с СДС в 2,1 раза ( $p<0,001$ ).

Для выявления факторов, прогностически влияющих на вероятность высокой ампутации при гнойно-некротических осложнениях СДС, пациенты ретроспективной части исследования были разделены на две группы. Группы были сопоставимы по полу ( $p=0,645$ ) и возрасту ( $p=0,736$ ). Первую из них (87 пациентов) составили пациенты, которым были выполнены операции на уровне стопы; вторую группу (35 человек) составили пациенты, которым были выполнены ампутации на уровне голени или ампутации на уровне бедра. Было определено пороговое значение индекса NLR 5,96, превышение которого приводило к риску ампутации на уровне голени или бедра (чувствительность – 67,7%, специфичность – 77,7% ( $AUC=0,706$ );  $p=0,0004$ ).

На основе многофакторного анализа была разработана прогностическая модель для определения вероятности высокой ампутации у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС в зависимости от показателей фибриногена (FIB), наличия гангрены, индекса NLR методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:  $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$ ;  $z = -7,043 + 0,005X_{FIB} + 2,965X_{да} + 0,143X_{NLR}$ , где P – оценка вероятности да, z – значение логистической функции,  $X_{FIB}$  – FIB,  $X_{да}$  – гангрена (0 – нет, 1 – да),  $X_{NLR}$  – значение индекса NLR

Регрессионная модель с точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов по сравнению с моделью без предикторов

является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Псевдо- $R^2$  Найджелкерка составил 42,3% (Таблица 5). При увеличении показателя FIB на 1 шансы «да» увеличивались в 1,005 раза, при наличии гангрены в 19,387 раза, при увеличении показателя индекса NLR на 1 в 1,154 раза.

Таблица 5 – Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления уровня ампутации у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями на фоне СДС

Предикторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
FIB	1,005; 1,002 – 1,007	< 0,001*	1,005; 1,002 – 1,008	0,002*
Гангрена: да	10,265; 2,309 – 45,650	0,002*	19,387; 3,350 – 112,168	0,001*
NLR	1,161; 1,047 – 1,287	0,005*	1,154; 1,034 – 1,289	0,011*

\* – влияние предиктора статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Оценка вероятности Р является статистически значимым предиктором уровня ампутации стопы – 0, голени и бедра – 1 (AUC = 0,827; 95% ДИ: 0,736 – 0,918,  $p < 0,001$ ). Пороговое значение оценок вероятности Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,366, «да» прогнозировали при значении оценок вероятности Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность прогностической модели составили 64,7% и 89,7%, соответственно.

На основании проведенных исследований был разработан калькулятор для определения риска высокой ампутации у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями СДС, а также создана информационная база данных (**свидетельство РФ о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025619786 от 17.02.2025 г., и базы данных № 2025621770 от 21.04.2025 г.**).

**Результаты хирургического лечения пациентов с ХО IV анатомического типа согласно классификации Cierny-Mader.** Все пациенты в зависимости от длительности применения системной АБТ в пред- и послеоперационном периоде на стационарном и/или амбулаторном этапах лечения были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1 – системную АБТ проводили более 7 дней ( $n=20$ ), подгруппа 2 – системную АБТ проводили не более 7 дней ( $n=17$ ). При этом необходимо отметить, что 8 пациентам второй подгруппы системную АБТ в пред- или послеоперационном периоде на стационарном и/или амбулаторном этапах лечения не проводили (Таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика результатов лечения пациентов с ХО IV типа по Cierny-Mader в зависимости от длительности АБТ

Параметр	Общая группа	Подгруппа 1 АБТ более 7 дней	Подгруппа 2 АБТ от 1 до 7 дней	P для тенденции
Количество пациентов, n	37	20	17	-
Возраст, лет, Me (IQR)	48(39;62)	48,5(37,5;55)	47(39;60)	0,7
<b>Пол, n (%)</b>				
Мужской	24	13	11	1,0
Женский	13	7	6	
<b>Локализация, n</b>				
Ключица	1	-	1	>0,05
Предплечье	1	-	1	
Локтевой сустав	1	1	-	
Плечо	2	1	1	
Стопа	2	2	-	
Голеностопный сустав	8	6	2	
Голень	19	9	10	
Бедро	4	1	3	
<b>Вид остеомиелита, n</b>				
Послеоперационный	25	13	12	>0,05
Посттравматический	12	7	5	
<b>Возбудитель, n</b>				
Монокультура	34	19	15	>0,05
Микробная ассоциация	1	1	-	
Не выявлен	2	-	2	
<b>Сопутствующие соматические заболевания, n</b>				
Анемия до операции	15	7	8	>0,05
ИК Чарлсон, баллы Me (IQR)	3 (1;4)	3 (1;3)	0,5(0;3)	>0,05
<b>Исход, n</b>				
Купирование инфекции	31	16	15	>0,05
Первичное заживление раны	32	18	14	>0,05
Вторичное заживление раны	5	2	3	>0,05
Рецидив в течение 12 мес	7	5	2	>0,05
Рецидив после 12 месяцев	4	1	3	>0,05
<b>Характер оперативного лечения, n</b>				
Одноэтапное лечение	20	8	12	>0,05
Этапное лечение	17	12	5	
Одноэтапный остеосинтез (БИОС), в т.ч. штифтом с антимикробным покрытием	3	2	1	
Двухэтапный погружной реостеосинтез	6	2	4	
Оперативное лечение с использованием ВЧКДО, в том числе этапное (БИОС)	28	16	12	
ВЧКДО + NPWT	4	3	1	
Артродез сустава	12	10	2	
Кожная пластика, в том числе АДП	3	1	2	
Местная АБТ, n	17	10	7	
АБТ, дни Me (IQR)	10(4;11,5)	10(10;15,5)	7(4;7)	>0,05

Проведено сравнение результатов лечения пациентов с ХО IV анатомического типа по Cierny-Mader (1984) в группах ретроспективного (n=15) и проспективного (n=37) исследования с использованием комплексного междисциплинарного подхода при лечении пациентов. При сравнении были получены сопоставимые результаты в применении этапности хирургического лечения. В частности, этапный подход к хирургическому лечению в ретроспективном исследовании был применен в 66,7% (n=10) случаев, в проспективном исследовании в 60% (n=12) случаев ( $p>0,05$ ).

В тоже время, наблюдали значимое различие в примененных методах лечения ( $p<0,05$ ), в частности ВЧКДО по методу Г.А. Илизарова в качестве основного метода остеосинтеза в ретроспективном исследовании использовали в 100% (n=15) случаев.

В проспективном исследовании ВЧКДО по методу Г.А. Илизарова был применен у 76% (n=28) пациентов, из них, у 5 пациентов выполнили этапное оперативное лечение с использованием на первом этапе ВЧКДО по Г.А. Илизарову с переходом на погружной остеосинтез интрамедуллярным штифтом с блокированием, в том числе, с антимикробным покрытием из РММА импрегнированного АБП и/или бактериофагами (n=4).

Примененный комплексный междисциплинарный подход к лечению пациентов с ХО костей конечностей проспективной части исследования способствовал значимому снижению длительности применения системной АБТ до 10 (4-11,5) суток по сравнению с ретроспективным исследованием 32 (21;34) суток ( $p<0,05$ ).

### **Результаты хирургического лечения пациентов с ХО I-II-III анатомического типа согласно классификации Cierny-Mader.**

Все пациенты группы в зависимости от длительности применения системной АБТ в пред- и послеоперационном периоде на стационарном и/или амбулаторном этапах лечения были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1 – системную АБТ проводили более 7 дней (n=19); подгруппа 2 – системную АБТ проводили не более 7 дней (n=21). Необходимо отметить, что 5 пациентам второй подгруппы системную АБТ в пред- или послеоперационном периоде на стационарном и/или амбулаторном этапах лечения не проводили - Таблица 7.

При распределении пациентов согласно анатомической классификации остеомиелита по Cierny-Mader (1984) наблюдали преобладание в обеих подгруппах пациентов с III типом: в 1-й подгруппе – 89%, во 2-й подгруппе – 81%.

Таблица 7 – Характеристика результатов лечения пациентов с ХО I-II-III типа по Cierny-Mader в зависимости от длительности АБТ

Параметр	Общая группа	Подгруппа 1 АБТ более 7 дней	Подгруппа 2 АБТ от 1 до 7 дней	P	
Количество пациентов, n	40	19	21	-	
Возраст, лет Me (IQR)	47 (34;56)	39 (24;53)	54,5 (44,5;59,5)	P=0,04	
<b>Пол, n (%)</b>					
Мужской	29	14	15	0,8	
Женский	11	5	6		
<b>Локализация, n</b>					
Кисть	2	1	1	>0,05	
Ключица	1	-	1		
Предплечье	2	-	2		
Плечо	2	1	1		
Стопа	12	8	4		
Голеностопный сустав	1	-	1		
Голень	18	9	9		
Бедро	2	-	2		
<b>Вид хронического остеомиелита, n</b>					
Послеоперационный	19	7	12		>0,05
Посттравматический	21	12	9		
<b>Возбудитель, n</b>					
Монокультура	25	13	12	>0,05	
Микробная ассоциация	5	4	1		
Не выявлен	10	2	8		
<b>Классификация по Cierny-Mader, n</b>					
Туре I	2	-	2	>0,05	
Туре II	4	2	2		
Туре III	34	17	17		
<b>Исход, n</b>					
Купирование инфекции, n (%)	33	15	18	>0,05	
Первичное заживление раны	32	15	17	>0,05	
Вторичное заживление раны	4	3	1	>0,05	
Рецидив в течение 12 месяцев, n (%)	8	3	5	>0,05	
Рецидив после 12 месяцев, n (%)	-	-	-	-	
<b>Характер оперативного лечения, n</b>					
Одноэтапное оперативное лечение	35	17	18	>0,05	
Этапное оперативное лечение	5	2	3	>0,05	
Оперативное лечение с использованием ВЧКДО	4	1	3	>0,05	
NPWT – терапия	3	2	1	>0,05	
Артродез сустава	1	1	-	-	
Кожная пластика, в том числе АДП	3	3	-	-	
Мышечная пластика	3	1	2	>0,05	
Ампутация	1	-	1	-	
<b>Местная АБТ, n</b>	23	11	12	>0,05	
<b>АБТ, дни Me (IQR)</b>	<b>7 (5;10)</b>	<b>10 (10;14)</b>	<b>5 (4;7)</b>	<b>P&lt;0,05</b>	

При анализе тактики лечения в обеих подгруппах отметили преобладание одноэтапного метода оперативного лечения: в 1-й подгруппе – 89%, во 2-й подгруппе – 86%. Основным видом операций была хирургическая санация очага инфекции. Пластику остаточной остеомиелитической полости РММА выполнили в 25% (n=10), 15% (n=6) пациентов – пластику коллагеновой губкой, импрегнированной АБП. С целью местной пролонгированной АБТ 12,5% (n=5) пациентам был имплантирован антимикробный спейсер (не удален ни в одном случае). Этапное лечение остеомиелитического поражения костей голени техникой Masquelet проведено в 2 случаях (5%).

Были сравнены результаты лечения пациентов с ХО I-II-III анатомического типа по Cierny-Mader (1984) в ретроспективном (n=15) и проспективном (n=40) исследовании. Был выявлен сопоставимый подход к этапности лечения ( $p>0,05$ ). В частности, одноэтапный подход к лечению ретроспективно был применен в 100% (n=15) случаев, в проспективно в 89% (n=17) случаев.

При сравнении результатов лечения наблюдали незначимое различие в частоте достижения положительных результатов: ретроспективно в 80%, проспективно – в 82,5% случаев ( $p>0,05$ ). В тоже время, примененный комплексный междисциплинарный подход к лечению пациентов с ХО костей конечностей способствовал значимому снижению длительности системной АБТ до 7 (5;10) суток по сравнению с ретроспективным исследованием 30 (16;33) суток ( $p<0,05$ ).

### **Результаты хирургического лечения пациентов с ХО при наличии имплантата**

Все пациенты в зависимости от длительности применения системной АБТ были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1 – системную АБТ в послеоперационном периоде на стационарном и/или амбулаторном этапах лечения проводили (n=27), 2 подгруппа – системную АБТ не проводили (n=10) – Таблица 8.

При анализе тактики лечения в обеих подгруппах было выявлено преобладание одноэтапного оперативного лечения: подгруппа 1 – 93%, подгруппа 2 – 100%. В подгруппе 1 в двух случаях (7%) было выполнено двухэтапное лечение. В обоих случаях первым этапом была проведена радикальная санация очага инфекции с удалением имплантата и наложением повязки для лечения раны методом отрицательного давления. Вторым этапом, после купирования явлений инфекции, было проведено пластическое закрытие раны местными тканями.

Таблица 8 – Характеристика результатов лечения пациентов с ХО и наличием имплантата в зависимости от длительности АБТ

Параметр Me (IQR)	Общая группа	Подгруппа 1 с АБТ	Подгруппа 2 без АБТ	P
<b>Количество пациентов, n</b>	37	27	10	-
<b>Возраст, лет Me (IQR)</b>	50 (33;60)	50 (35;60)	51 (31;58)	0,882
<b>Пол, n (%)</b>				
Мужской	17	15	2	0,06
Женский	20	12	8	
<b>Локализация, n</b>				
Ключица	1	1	-	-
Предплечье	1	1	-	
Плечо	7	4	3	
Стопа	1	-	1	
Голеностопный сустав	4	4	-	
Голень	13	9	4	
Колено	1	1	-	
Бедро	8	6	2	
Тазобедренный сустав	1	1	-	
<b>Вид остеомиелита/ПИИ, n</b>				
Хронический послеоперационный	36	27	9	-
Хронический посттравматический	1	-	1	
<b>Возбудитель, n</b>				
Монокультура	27	20	7	>0,05
Микробная ассоциация	1	1	-	
Не выявлен	9	6	3	
<b>Классификация по Cierny-Mader, n</b>				
Типе I	8	5	3	-
Типе II	2	2	-	
Типе III	26	20	6	
Типе IV	1	-	1	
<b>Исход, n (%)</b>				
Купирование инфекции	34	25	9	>0,05
Первичное заживление раны	33	24	9	>0,05
Вторичное заживление раны	4	3	1	>0,05
Рецидив в течение 12 месяцев	2	1	1	>0,05
Рецидив после 12 месяцев	2	2	0	>0,05
<b>Характер оперативного лечения, n</b>				
Одноэтапное оперативное лечение	35	25	10	-
Этапное оперативное лечение	2	2	-	-
NPWT – терапия	2	2	-	-
Кожная пластика, в том числе АДП	2	2	-	-
<b>Местная АБТ, n</b>	16	11	5	-
<b>АБТ, дни, Me (IQR)</b>	5(0-7)	7(5-7)	0	p<0,05

Были проанализированы результаты лечения пациентов с ХО при наличии имплантата ретроспективного (n=20) и проспективного (n=37) исследования с использованием комплексного междисциплинарного подхода при лечении пациентов. Были выявлены сопоставимые данные в применении этапности хирургического лечения ( $p>0,05$ ). В частности, одноэтапный подход в ретроспективном исследовании был применен в 100% (n=20) случаев, в проспективном – в 95% (n=35) случаев.

Примененный комплексный междисциплинарный подход к лечению пациентов с ХО костей конечностей проспективной части исследования способствовал значимому снижению длительности применения системной АБТ до 5 (0;7) суток по сравнению с ретроспективным исследованием 26 (15;33) суток ( $p<0,05$ ). С целью местной пролонгированной АБТ, а также сокращения длительности применения системной АБТ, у 43% (n=16) пациентов проспективного исследования после удаления металлофиксатора был имплантирован антимикробный спейсер.

### **Результаты лечения пациентов с перипротезной инфекцией после артропластики суставов**

Положительный клинический результат в группе пациентов с ИОХВ после артропластики ТБС составил 65,5% (19 пациентов, n=29). Общая результативность применения радикальной хирургической обработки с промыванием раны и сохранением хорошо фиксированных компонентов эндопротеза (РСЭП), при лечении ИОХВ после артропластики ТБС, составила 30%. Общая результативность применения вакуум-терапии раны в группе пациентов с глубокой ИОХВ составила 62,5%. У пациентов, которым было проведено лечение глубокой ППИ после ЭТБС с использованием вакуум-терапии, достигали сравнимых результатов купирования ППИ с пациентами после выполнения РСЭП ( $p>0,05$ ).

Летальность в группе пациентов после ЭТБС в течение 1 года после лечения по любой причине составила 13,8% (n=4) от всех случаев ИОХВ после артропластики ТБС. Высокая летальность была обусловлена, в том числе, высокой коморбидностью (индекс коморбидности Чарлсон 7(6;8) и 4(4;6) баллов соответственно,  $p=0,02$ ). Других значимых различий при сопоставлении пациентов с глубокой ИОХВ не было.

При лечении пациентов с ППИ после ТЭКС, также как и после артропластики ТБС, на первый план выступало купирование явлений инфекционно-воспалительного процесса.

Выбранная тактика лечения пациентов с ППИ позволила достичь положительных клинических результатов в группе в 91,7% (n=11). Преобладающим типом операции в этой группе пациентов стало РЭ с имплантацией спейсера. Трём пациентам был выполнен артродез коленного сустава при помощи АВФ. В одном случае наблюдали рецидив инфекции в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства. Средняя длительность АБТ в этой группе больных составила 21 (7;31) день.

### **Комплексный междисциплинарный подход к лечению хирургической инфекции у пациентов с патологией опорно-двигательной системы**

Нами сформулированы принципы, усовершенствованы тактические алгоритмы хирургического лечения пациентов с гнойной патологией ОДС. На основании анализа актуальной литературы, посвященной диагностике и лечению пациентов с ИАИ и ХО, рекомендуемых сроков продолжительности АБТ, указанных в отечественных клинических рекомендациях, собственных данных сравнительного анализа и результатов лечения пациентов с ХО, данных средней продолжительности системной АБТ среди всех обследованных пациентов с ХО (средний срок системной АБТ составил 7 дней (3;10), по сравнению с группой ретроспективного исследования - 28 (20;32) дней,  $p=0,01$ ), результатов расчетов средних показателей провоспалительных индексов, можно сделать следующий вывод: при показателях индексов NLR от 1 до 2, а ИСНМ менее 8,5, индексе коморбидности Чарлсон менее 5, у пациентов с ХО можно использовать короткий курс АБТ сроком от 5 до 10 дней.

При этом, нужно отметить, что в каждом конкретном случае, с целью коррекции АБТ, то есть смене препарата и/или увеличении продолжительности курса, необходим динамический контроль провоспалительных маркеров и индексов (СРБ, СОЭ, ИСНМ, NLR), микробиологический мониторинг, а также оценка локального статуса течения раневого процесса. Согласно полученным результатам лечения пациентов с ХО, в ряде случаев, особенно при использовании локальной АБТ, от применения системной АБТ можно отказаться.

По результатам проведенных исследований усовершенствованы алгоритмы лечения пациентов с ХО костей конечностей посттравматического или послеоперационного характера. Алгоритмы учитывают следующие факторы: тип остеомиелита согласно анатомической классификации ХО по Cierny-Mader; наличие или отсутствие дефекта костной ткани и его характер; наличие или отсутствие имплантата и его вид; характер

поражения мягких тканей; возможность и/или целесообразность выполнения БИОС; необходимость расширенной сегментарной резекции кости, и/или артродезирования сустава, и/или формирования опорного неартроза (Рисунок 5).



Рисунок 5 – Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с ХО костей конечностей I-II-III анатомического типа по Cierny-Mader

На выбор тактики лечения также влияют коморбидность пациента, показатели провоспалительных гематологических индексов, возможность использования оригинальных методов лечения, в том числе, локальной АБТ. Основой остаётся радикальная хирургическая санация очага инфекции с последующими реконструктивно-восстановительным лечением.

При лечении пациентов с ХО костей конечностей IV анатомического типа по Cierny-Mader при наличии возможности внутреннего остеосинтеза интрамедуллярным штифтом, считаем целесообразным выполнение двухэтапного реостеосинтеза с промежуточной имплантацией интрамедуллярного антимикробного спейсера и последующим остеосинтезом штифтом с антимикробным покрытием.

Алгоритм можно применять при лечении пациентов с ИАИ после погружного остеосинтеза вне зависимости от вида металлофиксатора. При показателях провоспалительных гематологических индексов, не выходящих за пределы указанных ранее значений, АБТ можно проводить коротким курсом (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Алгоритм выбора тактики лечения пациентов с ХО костей конечностей IV анатомического типа по Cierny-Mader

Выбор тактики и метода лечения пациентов с ППИ после артропластики крупных суставов необходимо осуществлять в соответствии с действующими отечественными клиническими рекомендациями. При этом, учитывая сложности при лечении пациентов с острой или хронической ППИ, как лечебно-тактические, так и организационные, в ряде случаев, при обширном гнойно-некротическом поражении параартикулярных тканей, синдроме SIRS и прочих противопоказаниях к РЭ, высоком риске развития жизнеугрожающих интра- и послеоперационных осложнений, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, высоком индексе коморбидности Чарлсон с целью купирования

острых явлений инфекционно-воспалительного процесса, рекомендуем метод вакуум-терапии раны.

При выборе тактики лечения пациентов с ИОХВ после ТЭТБС или ТЭКС методом РСЭП, необходимо придерживаться общепризнанных элементов хирургического лечения, которое включает: оперативный доступ, ревизию раны и эндопротеза, определение стабильности компонентов, дебридмент, замену компонентов, использование физических факторов воздействия на рану (ультразвуковая кавитация, обработка раны системой пульс-лаваж, промывание большим объемом антисептических средств с экспозицией, ушивание и дренирование раны (Рисунок 7).

При выборе тактики лечения пациентов с ИОХВ после ТЭКС методом двухэтапного ревизионного эндопротезирования с промежуточной имплантацией артикулирующего антимикробного спейсера, мы рекомендуем изготовление тиббиального компонента спейсера по разработанному нами оригинальному способу.

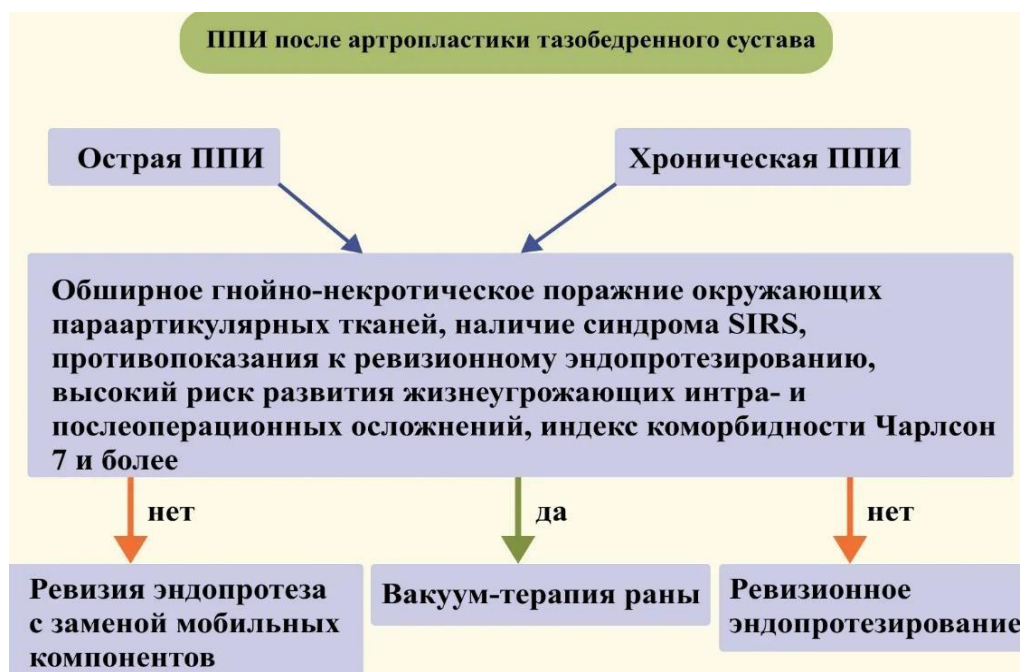


Рисунок 7 - Алгоритм определения тактики лечения пациентов с ППИ после артропластики тазобедренного сустава

Разработанный комплексный междисциплинарный подход к лечению пациентов с гнойным поражением ОДС на базе многопрофильного стационара, основан на общеизвестных и общепринятых базовых элементах лечебно-диагностического процесса, и дополнен следующими взаимосвязанными элементами:

1. Индивидуальный выбор лечения пациентов с ХО костей конечностей путем использования усовершенствованных алгоритмов.
2. Оптимизация методики локальной пролонгированной АБТ путем применения оригинальной полимерной композиции костного цемента, антибактериальных препаратов и/или официальных препаратов бактериофагов.
3. Использование индивидуальных спейсеров для проведения локальной пролонгированной антимикробной терапии, в том числе, изготовленных при помощи оригинальных пресс-форм.
4. Оптимизация контроля течения раневого процесса, прогнозирования исхода лечения за счет расчета и анализа показателей провоспалительных гематологических индексов.
5. Оптимизация методов хирургического лечения пациентов с инфекцией опорно-двигательной системы за счет включения в лечебно-диагностический комплекс оригинальных методик: медулоскопии, метода двухэтапного реостеосинтеза длинной трубчатой кости с промежуточной имплантацией антимикробного спейсера, а также метода вакуум-терапии раны при лечении пациентов с ИОХВ.

## **ВЫВОДЫ**

1. Частота неудовлетворительных результатов лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы достигает 14% с частотой рецидива до 26,9% у пациентов с хроническим остеомиелитом; 20% при лечении пациентов с открытыми инфицированными переломами костей конечностей; 34,5% при лечении пациентов с перипротезной инфекцией. Причинами их являются отсутствие рациональных тактических подходов к хирургическому лечению пациентов и системной антибактериальной терапии.
2. На выбор тактики и прогноз эффективности хирургического лечения оказывают влияние показатели индекса ИСНМ (соотношения нейтрофилов к моноцитам) и индекса NLR (соотношения нейтрофилов к лимфоцитам). Значение ИСНМ менее 8,5 определяет благоприятный исход в течение 1 года у пациентов с хроническим остеомиелитом костей конечностей (чувствительность – 73,2%, специфичность – 48,8% (AUC=0,64);  $p=0,01$ ). Значение NLR более 5,96 значительно увеличивает риск выполнения ампутации на уровне голени или бедра у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы (чувствительность – 67,7%, специфичность – 77,7% (AUC=0,706);  $p=0,0004$ ).

3. Клиническая эффективность предложенных оригинальных способов хирургического лечения и диагностики у пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы: двухэтапного реостеосинтеза длинных трубчатых костей, видеоэндоскопии медуллярного канала; применения вакуум-терапии при лечении ран у пациентов с перипротезной инфекцией (до 62,5% положительных результатов) позволяет включить их в тактические алгоритмы комплексного междисциплинарного подхода.
4. Разработанный способ интраоперационного приготовления антимикробной композиции костного цемента на основе полиметилметакрилата и официальных препаратов бактериофагов характеризуется тем, что температура экзотермической реакции полимеризации композиции ниже по сравнению с использованием официального костного цемента ( $56,5 \pm 1,3^\circ\text{C}$  против  $92,8 \pm 1,6^\circ\text{C}$ ,  $p < 0,001$ ), что способствует как сохранению активности бактериофагов, так и сохранению прочностных характеристик полученной полимерной композиции на сжатие (76,12 Мпа) согласно ГОСТ ISO 5833–2011.
5. Предложены и внедрены в клиническую практику оригинальные пресс-формы (патенты РФ на полезные модели № 169743 от 30.03.2017 и № 202061 от 28.01.2021), позволяющие интраоперационно индивидуально изготовить армированные антимикробные спейсеры для первого этапа хирургического лечения пациентов.
6. Не выявлено статистически значимых различий в частоте отдаленных положительных результатов хирургического лечения пациентов с хроническим остеомиелитом костей конечностей в зависимости от длительности применения системной АБТ. Среди пациентов с I-II-III анатомическими типами остеомиелита по Cierny-Mader при среднем сроке АБТ 10 (10;14) суток частота положительных результатов составила 79%, а при среднем сроке АБТ 5 (4;7) суток 81% ( $p > 0,05$ ). При лечении пациентов с хроническим остеомиелитом и наличием имплантата, частота положительных результатов при среднем сроке АБТ 7 (5;7) суток составила 93%, а при отсутствии АБТ 90% ( $p > 0,05$ ). В группе пациентов с IV анатомическим типом остеомиелита по Cierny-Mader при среднем сроке АБТ 10 (10;15,5) суток частота положительных результатов лечения составила 80%, а при среднем сроке АБТ 7 (7;7) суток 88% ( $p > 0,05$ ).
7. Усовершенствованы алгоритмы лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы, в частности, с хроническим остеомиелитом и перипротезной инфекцией, учитывающие следующие факторы: анатомическую

классификацию хронического остеомиелита по Cierny-Mader, наличие дефекта костной ткани, наличие или отсутствие имплантата и его вид, характер поражения мягких тканей, коморбидность пациента, значимые показатели провоспалительных гематологических индексов, возможность использования разработанных оригинальных методов хирургического лечения.

8. Предложенный комплексный междисциплинарный подход к лечению пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы способствует индивидуализации выбора тактики лечения, увеличению положительных результатов у пациентов с перипротезной инфекцией с 30% до 62,5% ( $p>0,05$ ), у пациентов с хроническим остеомиелитом костей конечностей с 82% до 86% ( $p>0,05$ ) при снижении общей длительности применения системной антибактериальной терапии на до- и послеоперационном этапах с 28 (20;32) суток до 7 (3;10) суток ( $p=0,01$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При хирургическом лечении пациентов с IV анатомическим типом остеомиелита согласно классификации Cierny-Mader при отсутствии дефекта костной ткани на протяжении и возможности выполнить интрамедуллярный остеосинтез, рекомендовано использование методики двухэтапного реостеосинтеза с промежуточной имплантацией интрамедуллярного армированного антимикробного спейсера.

2. При хирургическом лечении пациентов с I-II-III анатомическим типом остеомиелита согласно классификации Cierny-Mader при отсутствии дефекта костной ткани и наличии имплантата, рекомендовано проведение радикальной санации очага инфекции костно-мозгового канала трубчатой кости после удаления металлофиксатора.

3. С целью повышения качества хирургической санации очага инфекции длинной трубчатой кости, в том числе, контроля удаления инородных тел из медуллярного канала, после обработки костно-мозгового канала системой пульс-лаваж с активным вакуумированием раствора рекомендовано выполнение медулоскопии.

4. При лечении пациентов пожилого и старческого возраста с глубокой инфекцией области хирургического вмешательства после артропластики тазобедренного сустава при высоком риске развития интра- и послеоперационных осложнений и невозможности проведения радикальной санирующей операции, в том числе, при развитии синдрома системной воспалительной реакцией, с целью купирования острых явлений

инфекционно-воспалительного процесса, рекомендовано проведение вакуум-терапии раны при регулярном контроле течения раневого процесса.

5. При создании полимерной композиции костного цемента и официальных препаратов бактериофагов для проведения локальной пролонгированной антимикробной терапии с целью снижения температуры экзотермической реакции полимеризации необходимо удалять 50% жидкой части мономера и возмещать его объём раствором бактериофага.

6. Для изготовления локальных антибактериальных спейсеров с индивидуальным подбором антимикробных препаратов рекомендовано использование пресс-формы для изготовления интрамедуллярных армированных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов (патент РФ 169743) и формы для изготовления головки монополярного спейсера (патент РФ RU 202061), а также применение способа индивидуального интраоперационного изготовления тиббиального компонента артикулирующего спейсера коленного сустава.

7. Для выбора тактики и прогноза эффективности хирургического лечения у пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы целесообразно использовать провоспалительные гематологические индексы: индекс ИСНМ (соотношения нейтрофилов к моноцитам) и индекс NLR (соотношения нейтрофилов к лимфоцитам), применяя для расчётов разработанную программу для ЭВМ, а для депонирования данных предложенную базу (свидетельства РФ № 2025619786 и № 2025621770 соответственно).

8. При лечении пациентов с инфекцией костей и суставов, за исключением пациентов с глубокой инфекцией области хирургического вмешательства после артропластики крупных суставов, при отсутствии синдрома системной воспалительной реакции рекомендуется проведение короткого курса системной антибактериальной терапии сроком от 5 до 10 дней под контролем базовых острофазовых показателей и провоспалительных гематологических индексов.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Одним из возможных направлений дальнейшего развития темы исследования является совершенствование способов хирургического лечения пациентов с гнойным поражением опорно-двигательной системы за счет разработки малоинвазивных, в том числе, эндоскопических и гибридных рентгенэндоскопических методик санации очага инфекции, а также совершенствования локальной пролонгированной антибактериальной терапии посредством внедрения персонализированной фаготерапии.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Мидленко, В.И. Чувствительность к препаратам бактериофагов возбудителей осложнений у больных после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате / В.И. Мидленко, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов // – «Фундаментальные исследования». – 2013. - № 9 (часть 5). – С. 871-874.
2. Шевалаев, Г.А. Профилактика параэндопротезной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава / Г.А. Шевалаев, В.И. Мидленко, В.В. Корнев, И.М. Ефремов, О.И. Сорокин // Сборник материалов V ежегодной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Теоретические и практические аспекты лечения ран различной этиологии». – 2014. – С. 92-94.
3. Шевалаев, Г.А. Лечение инфекционных осложнений у больных травматолого-ортопедического профиля / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов // Сборник материалов VI ежегодной межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в лечении ран и раневой инфекции». – Санкт-Петербург, 2015. – С. 50-51.
4. Ефремов, И.М. Видеоэндоскопия костно-мозгового канала длинной трубчатой кости / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко, Г.А. Шевалаев, Ф.Я. Сибаев // Сборник материалов VIII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Мультимодальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии». – СПб.: Альта Астра. – Краснодар, 2016. – С. 31-32.
5. Мидленко, В.И. Вакуум-терапия в лечении инфекционных осложнений в клинике травматологии и ортопедии / В.И. Мидленко, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев // Сборник материалов VIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Мультимодальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии». – СПб.: Альта Астра. – Краснодар, 2016. – С. 49-50.
6. Шевалаев, Г.А. Комплексное лечение хронического остеомиелита / Г.А. Шевалаев, В.И. Мидленко, И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев // Сборник материалов VIII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Мультимодальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии». – СПб.: Альта Астра. – Краснодар, 2016. – С. 90-91.
7. Шевалаев, Г.А. Фаготерапия инфекционных процессов в травматологии / Г.А. Шевалаев, Б.К. Волгаев, И.М. Ефремов, Н.А. Жадяев // Сборник материалов 51-й межрегиональной научно-практической конференции «Год здравоохранения: перспективы развития отрасли». – Ульяновск, 2016. – С. 474-476.
8. Мидленко, В.И. Оптимизация лечения больных хроническим остеомиелитом / В.И. Мидленко, Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов // Сборник материалов VI Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека». – Ульяновск, 2016. – С. 108-109.
9. Ефремов, И.М. Применение мультиспиральной компьютерной томографии для предоперационной диагностики больных хроническим остеомиелитом / И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев, П.В. Мусиенко, Г.А. Шевалаев // (Сборник материалов 52 – й межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы». – Ульяновск, 2017. – С. 445-446.

10. Ефремов, И.М. Использование антимикробных спейсеров и штифтов с антимикробным покрытием при лечении хронического остеомиелита / И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев, Г.А. Шевалаев // Сборник материалов IX межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Доказательная медицина и инновации в области лечения ран». – СПб.: Альта Астра. – Новосибирск, 2017. – С. 15-16.
11. Шевалаев, Г.А. Костный цемент в гнойной остеологии / Г.А. Шевалаев, И.М. Ефремов, Б.К. Волгаев, Ф.Я. Сибаев // Сборник материалов 52 – й межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы». – Ульяновск, 2017. – С. 446-447.
12. Ефремов, И.М. Клиническая эффективность применения антимикробных спейсеров на основе костного цемента и препаратов бактериофагов для лечения больных с инфекционными осложнениями травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате / И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев // Сборник статей международной научно-практической конференции XVI Международные научные чтения (памяти Шувалова И.И.). – Москва, 2017. – С. 142-148.
13. Ефремов, И.М. Практическое значение исследования температурной устойчивости стафилококкового бактериофага в гнойной остеологии / И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев // Сборник материалов V всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Соматическая патология и репродуктивное здоровье». – Ульяновск, 2017. – С. 24-26.
14. Ефремов, И.М. Двухэтапный реостеосинтез у пациента с ложным суставом большеберцовой кости, осложненным хроническим послеоперационным остеомиелитом / И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев, Г.А. Шевалаев // «Травматология и ортопедия России». – 2018. – № 1. – С. 108-114.
15. Ефремов, И.М. Медулоскопия при лечении осложнений интрамедуллярного остеосинтеза штифтом с антимикробным покрытием / И.М. Ефремов, Ф.Я. Сибаев // «Новости хирургии». – Витебск. – 2018. – № 4. – С. 491-495.
16. Ефремов И.М. Определение чувствительности возбудителей инфекционных осложнений к бактериофагам в клинике травматологии и ортопедии / И.М. Ефремов, М.И. Матюнина, Г.А. Шевалаев, Ю.С. Кузнецова, Т.Н. Парамонова // Сборник материалов 53 – й межрегиональной научно-практической конференции "Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества". – Ульяновск, 2018. – С. 555-556.
17. Ефремов, И.М. Исследование физико-механических свойств импрегнированной полимерной композиции в аспекте клинического применения в гнойной остеологии / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко // «Ульяновский медико-биологический журнал». – Ульяновск. – 2022. – № 1. – С. 56-64.
18. Ефремов, И.М. Исследование прочностных характеристик импрегнированной полимерной композиции для практического использования в области гнойной хирургии / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко // «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки». – Пенза. – 2022. – № 2. – С. 83-91.
19. Ефремов, И.М. Возможности пациентоориентированного подхода у пациентов старшей возрастной группы после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате в условиях коморбидности / И.М. Ефремов, Е.В. Ефремова, В.И. Мидленко // «Современные проблемы науки и образования». – Москва. – 2022. – № 2; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31542> (дата обращения: 18.01.2025).
20. Ефремов, И.М. Компрессионный артродез коленного сустава как способ купирования хронической глубокой перипротезной инфекции / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко //

«Современные проблемы науки и образования». – Москва. – 2022. – № 3; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31663> (дата обращения: 18.01.2025).

21. Ефремов, И.М. Вакуум-терапия при лечении пациента с хронической перипротезной инфекцией после тотальной артропластики бедра / И.М. Ефремов, Г.А. Шевалаев // «Новости хирургии». – Витебск. – 2022. – № 4. – С. 401-407.

22. Ефремов, И.М. Прогностическая значимость провоспалительных индексов у пациентов после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко // «Современные проблемы науки и образования». – Москва. – 2023. – № 4.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32730> (дата обращения: 18.01.2025).

23. Ефремов, И.М. Спорные вопросы продолжительности антибиотикотерапии у пациентов после травм и оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко // «Ульяновский медико-биологический журнал». – Ульяновск. – 2023. – № 4. – С. 99-108.

24. Ефремов, И.М. Клинический случай лечения пациента с перипротезной инфекцией после артропластики коленного сустава с использованием оригинального способа изготовления артикулирующего спейсера / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко // «Ульяновский медико-биологический журнал». – Ульяновск., – 2024. – № 1. – С. 73-81.

25. Ефремов, И.М. Оригинальный способ изготовления артикулирующего спейсера коленного сустава / И.М. Ефремов, Г.А. Шевалаев, С.С. Сухих // «Современные проблемы науки и образования». – Москва. – 2025. – № 3; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=34089> (дата обращения: 12.07.2025).

26. Ефремов, И.М. Случай лечения пациента с остеомиелитом бедренной кости, вследствие непреднамеренно оставленного инородного тела / И.М. Ефремов, Г.А. Шевалаев, С.С. Сухих // «Современные проблемы науки и образования». – Москва. – 2025. – № 4.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=34101> (дата обращения: 12.07.2025).

27. Ефремов, И.М. Комплексное лечение пациентов с хирургической инфекцией опорно-двигательной системы / И.М. Ефремов, В.И. Мидленко, Я.П. Моисеев // «Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки». – Пенза. – 2025. – № 3. – С. 41-54.

#### ОБЪЕКТЫ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

1. Пресс-форма для изготовления интрамедуллярных армированных антимикробных спейсеров и активного антимикробного покрытия интрамедуллярных штифтов / И.М. Ефремов, Е.В. Ефремова, Г.А. Шевалаев // Патент РФ на полезную модель № 169743 от 30.03.2017. – Заявка № 2016127990. – Приор. от 11.07.2016 (Россия). – Опубл. 30.03.2017. – Бюл. № 10.

2. Форма для изготовления головки монополярного спейсера тазобедренного сустава / И.М. Ефремов, Г.А. Шевалаев // Патент РФ на полезную модель № 202061 от 28.01.2021. – Заявка № 2020114308. – Приор. от 09.04.2020 (Россия). – Опубл. 28.01.2021. – Бюл. № 4.

3. Пациенты с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы / И.М. Ефремов, О.В. Мидленко, Г.А. Шевалаев // Электр. свидетельство о государственной регистрации базы данных №2025621770 от 21.04.2025. – Заявка № 2025621267 от 09.04.2025.

4. Калькулятор риска высокой ампутации / И.М. Ефремов, О.В. Мидленко, Г.А. Шевалаев // Электр. свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2025619786 от 17.04.2025. – Заявка № 2025617964 от 09.04.2025.