

ДУ «ІНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГІЇ ТА ОРТОПЕДІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова робота

на правах рукопису

КОЛОВ ГЕННАДІЙ БОРИСОВИЧ

УДК 617.57/.58-001.5-089.84-08-06-036

**ІНФЕКЦІЙНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ МЕТАЛООСТЕОСИНТЕЗУ
ДОВГИХ КІСТОК КІНЦІВОК: ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ,
ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ**

14.01.21 – травматологія та ортопедія

222 – медицина

Подається на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


Колов Г.Б.

Київ - 2024

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень, символів, одиниць вимірювання, скорочень.....	5
Анотація.....	8
Вступ.....	28
Розділ 1 Аналітичний огляд джерел наукової інформації.....	44
Розділ 2 Програмно-методологічне забезпечення дослідження.....	86
2.1 Дизайн дослідження.....	86
2.2 Характеристика лікувальної бази та методика відбору матеріалу дослідження.....	89
2.3 Характеристика масиву дослідження.....	93
2.3.1 Характеристика ретроспективного масиву.....	94
2.3.2 Характеристика проспективного масиву.....	95
2.4 Методи дослідження пацієнтів.....	97
2.5 Статистична обробка отриманих результатів.....	107
Розділ 3 Аналіз причин розвитку інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток.....	111
3.1 Загальні положення.....	111
3.2 Аналіз причин розвитку травматичного процесу у пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу.....	112
3.3 Визначення факторів ризику виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток	117
Клініко-нозологічна характеристика інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.....	126
Розділ 4 Клінічна характеристика пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.....	144
4.1 Загальні положення.....	144

Аналіз варіантів перебігу патологічного процесу у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток....145

Розділ 5 Клінічна діагностика інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток.....162

5.1 Загальні положення.....162

Клініко-рентгенологічна характеристика пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.....163

5.3 Особливості біохімічних змін у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.....167

5.4 Особливості імунологічних змін у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.....174

5.5 Особливості морфологічних змін у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.....180

5.5 Мікробіологічна діагностика інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.....192

Розділ 6 Алгоритм лікувальної тактики у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.....197

6.1 Загальні положення.....197

6.2 Методики лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.....198

Розділ 7 Прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.....238

7.1 Загальні положення.....238

7.2 Клінічне прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.....239

7.3 Клінічне прогнозування виникнення негативного результату лікування у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.....246

7.4 Генетичні прогностичні маркери ризику інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.....	254
7.5 Система прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.....	262
Розділ 8 Узагальнення результатів дослідження.....	267
Висновки.....	279
Перелік використаних джерел.....	285

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

АН	- Артеріальна недостатність
АЗФ	- Апарат зовнішньої фіксації
АО	- Асоціація остеосинтезу
АСЛ-О	- Антистрептолізин - О
БГФ	- Білків гострої фази запалення
БІС	- Блокований інтрамедулярний стрижень
БІОС	- Блокуючий інтрамедулярний остеосинтез
ВН	- Венозна недостатність
в. гомілкова	- Великогомілкова
ГТ	- Грануляційна тканина
ДЕМ	- Дистальний епіметафіз
ЕП	- Ендопротез, ендопротезування
ІОХВ	- Інфекція області хірургічного втручання
КНС	- Коагулазонегативні стафілококи
ЛШМД	- Лікарня швидкої медичної допомоги
м. гомілкова	- Малогомілкова
МЛ	- Міська лікарня
МОС	- Металоостеосинтез
МФ	- Металофіксатор
НАМН	- Національна академія медичних наук
ОС	- Остеосинтез
ПЕГ	- Поліетиленгліколі
ПЕМ	- Проксимальний епіметафіз
ПЛР	- Полімеразної ланцюгової реакції
ПОО	- Післяопераційний остеомієліт
ПТО	- Посттравматичний остеомієліт
ПХО	- Первинна хірургічна обробка
Ра	- Реакція аглютинації
СІН	- Ступінь імунної недостатності

СІС	- Стимуляція імунної системи
СРБ	- С реактивний білок
ССЗР	- Синдром системної запальної реакції
ЧКО	- Черезкістковий остеосинтез
ФІ	- Фагоцитарний індекс
ФТ	- Фібозна тканина
ФСНЕ	- Фістулсеквестрнекректомія
ФНЕ	- Фістулонекректомія
ФЧ	- Фагоцитарне число
ЦК	- Циркулюючі імунні комплекси
ЦРЛ	- Центральна районна лікарня
ШОЕ	- Швидкість осідання еритроцитів
ASM	- Aktive surface modification
Ig A	- Імуноглобуліни класу А
Ig M	- Імуноглобуліни класу М
Ig G	- Імуноглобуліни класу G
LCP	- Locking Compression Plate
НСТ	- Тест з нітросинім тетразолієм
CARS	- Compensatory Antiinflammatory Response Syndrom
CD4+	- Лімфоцити - Т-лімфоцити хелпери
CD8+	- Лімфоцити - Т-лімфоцити супресори
CD16+	- Лімфоцити – нормальні кілерні клітини
CD22+	- Лімфоцити – В-лімфоцити
CRP	- C-Reactive Protein
DAIR	- Debridement, antibiotics and implant retention
FRI	- Fracture-related infection
PSM	- Passive surface modification
Ta	- Активні Т-лімфоцити
Tx	- Т-лімфоцити хелпери
Tc	- Т-лімфоцити супресори

- T_H/T_C - Співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів
- SIRS - Sistem Inflammatori Respons
- SSI - Surgical site infection

АНОТАЦІЯ

Колов Геннадій Борисович. Інфекційні ускладнення після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок: діагностика, лікування, прогнозування перебігу. – *Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.21 – «Травматологія та ортопедія» (222 – Медицина). – ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук України», Київ, 2024.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серед причин смерті у світовій популяції травматизм займає третє рангове місце, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи та онкологічним захворюванням. Серед людей до 40 років травматизм як причина смерті займає перше місце. На сьогоднішній день у світі широко впроваджені сучасні протоколи лікування травм та методики остеосинтезу, що дають змогу значно скоротити терміни перебування хворого у стаціонарі, тривалість зрощення переломів, забезпечити ранню функцію кінцівки. Залежно від ступеня тяжкості ушкоджень кінцівок і часу надання допомоги після травматичного впливу, виникнення інфекційних ускладнень відзначається в 5,3–75,4 % випадків. Досить часто це закінчується розвитком остеомієліту від 3 до 24 % після відкритих переломів та до 8 % – після оперативного лікування закритих переломів із застосуванням імплантів. Рецидиви остеомієліту, які становлять 20 – 30 %, призводять до високої частоти вторинних ампутацій та функціональної неповноцінності кінцівки в 10,3–57 %. Більше 70 % хворих на остеомієліт на тривалий час стають непрацездатними, підлягають оперативним втручанням по 5-10 і більше разів, з них майже 90 % згодом стають інвалідами.

Для виконання дослідження нами було проаналізовано більш ніж 4000 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що лікувались у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2012 по 2022 рр. Методом сліпої

рандомізації нами було відібрано 423 пацієнти з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, що відповідали критеріям включення у дослідження. Чоловіків було 322 особи, що становило 76,1 % загального масиву, а жінок – 101 особа, що становило 23,9 %. Вік пацієнтів коливався від 18 до 78 років. Середній вік пацієнтів становив $41,1 \pm 14,4$ років. З метою якісного аналізу фактичного матеріалу загальний масив дослідження був поділений на дві частини. Перша частина, яку ми назвали ретроспективний масив, включала в себе 207 випадки інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що становило 48,9 % загального масиву. Пацієнти ретроспективного масиву лікувались у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2012 по 2016 роки, до впровадження оригінального алгоритму лікування інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток і відповідали критеріям включення у масив дослідження. Друга частина загального масиву, яку ми назвали проспективна група, включала в себе 216 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що становило 51,1 % загального масиву. Пацієнти проспективного масиву лікувались у відділенні кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2017 по 2022 рр., після впровадження оригінального алгоритму лікування інфекційних ускладнень остеосинтезу довгих кісток і відповідали критеріям включення у масив дослідження.

Проведений аналіз причин виникнення травми у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток продемонстрував, що серед пацієнтів після остеосинтезу пластиною основною причиною травми було ДТП, а серед пацієнтів після БІОС – побутова травма. Військова травма була причиною пошкоджень удвічі частіше серед пацієнтів після БІОС, а виробнича травма зустрічалась з однаковою частотою в обох групах спостереження. Високоенергетичний механізм травмування у вигляді прямого удару було виявлено у 44,6 % випадків, однак низькоенергетичні механізми такі, як падіння та стиснення разом переважали в цій групі у 1,1 рази. Серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями в результаті БІОС найчастіше зустрічались

низькоенергетичні механізми травми – падіння і стиснення, що було виявлено у

5

9

Проведений аналіз факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень серед пацієнтів з остеосинтезом довгих кісток при різних типах переломів показав наступні закономірності. В найбільш чисельній групі хворих з інфекцією після остеосинтезу переломів типу В (45,4 %) частіше визначались такі фактори, як високоенергетична травма (52,6 %), паління (41,2 %). У пацієнтів після остеосинтезу пластинами фактори ризику розвитку інфекційного процесу були аналогічними, виявленим у загальному масиві: високоенергетична травма (58,8 %) та паління (41,2 %), а також з FRI при лікуванні переломів типу В (53,4 %). Серед пацієнтів після БІОС факторами ризику розвитку інфекційного процесу були паління (42,4 %) і високоенергетична травма (37,3 %) та, що цікаво, при лікуванні переломів типу А (64,4 %). У пацієнтів після остеосинтезу пластинами найвищі шанси розвитку інфекційного процесу мали пацієнти з МОС проведеним протягом перших 12 годин після травми, МОС після застосування апаратів зовнішньої фіксації ураженого сегменту, при переломах типу В та цукровим діабетом, що було статистично достовірно ($p < 0,05$). У пацієнтів після БІОС достовірно доведений вплив на розвиток інфекційного процесу був виявлений лише у фактора ризику «поєднана травма» ($p < 0,05$), вплив інших факторів був недостовірним.

і

Проведений аналіз розподілу хворих за терміном виникнення інфекції після закритих переломів демонструє, що у пацієнтів після остеосинтезу закритих переломів великогомілкової кістки пластиною, частота розвитку ускладнень майже однакова у всі періоди спостереження, і вказує на те, що ризик виникнення інфекційних ускладнень є високим як у післяопераційному періоді, так і у пізні строки після оперативного лікування. Після остеосинтезу закритих переломів стегнової кістки найвища частота виникнення інфекційних ускладнень у період після 1 року (60,0 %), значно менше у ранньому післяопераційному періоді і майже у чотири рази менша в середні терміни після операції. Серед пацієнтів після остеосинтезу пластиною закритого перелому

н

:

малогомілкової кістки, інфекційний процес майже у тричі частіше виявлявся у строки від одного до трьох місяців і не визначався у терміни після року. Після остеосинтезу пластиною закритих переломів плечової кістки інфекційні ускладнення частіше виявлялись у ранньому післяопераційному періоді, а після переломів кісток передпліччя частота виникнення остеомієліту була майже однаковою як в ранні, так і пізні строки після оперативного лікування. Серед пацієнтів після остеосинтезу відкритих переломів великогомілкової кістки пластиною лікування інфекції, у більшості хворих, починалось в термін після 1 року, хоча маніфестація ускладнень відбувалась в ранньому післяопераційному періоді. У пацієнтів з остеосинтезом відкритих переломів стегнової кістки інфекційні ускладнення частіше виявлялись також в ранньому періоді, тобто, у 1,4 рази частіше ніж у пізньому періоді. Серед пацієнтів з відкритими переломами малогомілкової кістки виявлена подібна до стегна тенденція, коли інфекційні ускладнення розвивались у 1,7 рази частіше у ранньому періоді. Після відкритого перелому плечової кістки частота інфекційних ускладнень була вищою у пізні строки після операції, також в 1,7 разів. Розподіл за відношенням шансів виникнення інфекційних ускладнень у ранньому періоді серед пацієнтів першої групи виявив, що статистично вірогідними є підвищення шансів виникнення остеомієліту у пацієнтів з відкритими переломами великогомілкової кістки на 19 % та плечової кістки на 9 %. Інтегральний аналіз відношення шансів виникнення інфекційних ускладнень у пізньому періоді серед пацієнтів після накісткового остеосинтезу демонструє, що статистично вірогідними є підвищення шансів виникнення остеомієліту у пацієнтів із закритими переломами малогомілкової кістки OR 1,71, $p < 0,05$ та відкритими переломами плечової кістки на OR 0,33 $p < 0,05$. Як вказав інтегральний аналіз розподілу в групі з інфекцією після БІОС, за ознакою відношення шансів, у ранньому періоді після закритих переломів, інфекційний процес найчастіше виявлявся після остеосинтезу стегнової кістки. Відношення шансів OR у цьому періоді було 1,47 і знаходилось у межах поля вірогідності ($p < 0,05$). Також статистично достовірним було виявлене збільшення шансів на виникнення інфекційного

процесу у пацієнтів із закритими переломами плечової кістки. Показник OR у цієї когорти пацієнтів становив 1,09. Проведений інтегральний розподіл показав, що у пацієнтів із закритими переломами після БІОС стегнової кістки шанси на розвиток інфекційного процесу у 2,4 рази вище в пізньому періоді.

Відповідний розподіл пояснюють наступні факти. При лікуванні закритих переломів розвиток інфекційних ускладнень в пізні періоди після остеосинтезу, зазвичай пов'язаний з відсутністю консолідації перелому, тривалою нестабільністю фіксатора, гематогенною інфекцією, супутніми захворюваннями або порушенням режиму реабілітації. Збільшена кількість випадків ранніх інфекційних проблем після остеосинтезу малогомілкової кістки, корелює з судинними розладами, порушенням трофіки тканин при відповідних переломах та проведенням оперативних втручань в короткі терміни після травми на фоні значного набряку тканин, що ще більше порушує локальний кровообіг. Більша кількість ранніх інфекційних ускладнень після остеосинтезу кісток верхньої кінцівки, на нашу думку, переважно пов'язана з порушенням техніки оперативних втручань, тактичними, технічними помилками та реабілітаційними похибками.

Протилежна тенденція спостерігається в розвитку інфекції після остеосинтезу відкритих переломів. Розвиток у ранньому післяопераційному періоді цих ускладнень, логічно пояснюється контомінацією тканин під час травми, значним пошкодженням м'яких тканин, особливо на гомілці, та застосуванням на попередніх етапах лікування апаратів зовнішньої фіксації (деяким хворим остеосинтез проводився водночас після демонтажу апарату).

Розподіл за клініко-рентгенологічними ознаками пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток продемонстрував наступні закономірності. Рентгенологічними проявами інфекції після застосування пластин були – периостит (22,0 %), остеосклероз (17,0 %) і резорбція кісткової тканини навколо гвинтів і фіксатора по 13,7 % відповідно. У пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС найчастішими рентгенознаками були

остеосклероз (22,9 %), остеонекроз (19,4 %) та резорбція кісткової тканини навколо фіксатора (17,4 %).

Також визначені загальні тенденції при аналізі рентгенологічних досліджень. Після БІОС – у 17 % пацієнтів, навіть при вираженій резорбції навколо блокуючих гвинтів і фіксатора та ознаках гіперостозу в цих зонах, відбулась консолидація перелому та після сануючого втручання не виникло кісткового дефекту, проти 7,3 % відповідних випадків з МОС пластинами. При інфекції після БІОС секвестрація фрагментів визначалась виключно при уламкових переломах, проти відповідної тенденції після МОС пластинами – периостит, секвестрація, значна зона остеосклерозу під фіксатором, після простих двофрагментарних переломів. Значний периостоз навколо пластин на рентгенограмі не завжди корелює з переходом інфекції на кісткову тканину. При інфекції після БІОС та локальних рентгенологічних проявах в ділянці виключно біля блокуючих гвинтів, у вигляді резорбції та перистозу, майже у всіх випадках корелювала з залученням в процес всього імпланту та, відповідно, кістково-мозкового каналу.

Мікробіологічне дослідження масиву спостереження продемонструвало, що кількість позитивних проб у загальному була вищою у пацієнтів після БІОС 91,2 % проти 74,4 % у пацієнтів після остеосинтезу пластиною. В обох групах спостереження у мікрофлорі висівів превалювали *S. Aureus*. MR штами, ентерококи, *P. Aeruginosae*, ентеробактерії та інші грам – патогени переважали в групі хворих з інфекцією після БІОС. Проведені серологічні дослідження, в цілому, корелювали з результатами мікробіологічних досліджень для більшості мікроорганізмів, а особливу цінність становили для уточнення стрептококової етіології інфекційного ускладнення та підтвердження етіологічної ролі грамнегативних бактерій.

Аналіз даних біохімічного дослідження виявив, що статистично доведеної різниці між групами спостереження виявлено не було.

Проведений аналіз рівня СРБ показав, що у 94,2 % пацієнтів загального масиву відмічався підвищений рівень СРБ, з яких у 80,9 % спостерігались високі та надвисокі рівні СРБ. Загалом, не можна назвати показник СРБ патогномонічним біохімічним маркером інфекції при остеосинтезі – в багатьох випадках підвищений показник був при хронічному остеомієлітичному процесі, на фоні нормального загального аналізу крові, а в деяких випадках підвищені рівні СРБ були пов'язані з загостренням інших запальних або інфекційних захворювань.

Аналіз морфологічних змін довів, що серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною було виявлено переважання менш зрілої грануляційної тканини (31,1 %), гнійне, фібринозно-гнійне, або гнійно-деструктивне запалення (25,7 %) та продуктивне високої активності запалення (13,5 %), а у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС було виявлено серозне або фібринозне запалення (32,2 %), продуктивне високої активності запалення (20,4%) та переважання більш зрілої фіброзної тканини (16,9 %).

Патологічні зміни периімплантатних тканин металофіксаторів при інфекційно-запальних ускладненнях остеосинтезу відображають поєднання різноманітних дисциркуляторних, дистрофічних, запальних та регенераторних процесів, що загалом створює топографічно складну гістологічну картину стану ураження тканин, що оточують фіксатор. Присутні ділянки ексудативного або продуктивного запалення різного ступеня активності, що відповідає неспецифічному процесу високої активності – це відноситься як до ексудації у внутрішній оболонці капсули, так і до продуктивно-інфільтративних змін у капсулі осередку. Інфекційне запалення периімплантатних тканин слід розглядати як один з патогенетичних варіантів травматичного остеомієліту з персистуванням екзогенних чужорідних тіл (імплантатів), здебільшого – деструктивної форми, в тому числі – з такими характерними компонентами, як секвестри, вторинні некрози оболонок капсули, дочірні абсцеси, нориці тощо.

З метою визначення імунологічних змін у реакції організму пацієнтів масиву

дослідження ми провели інтегральний аналіз динаміки показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. У хворих з ІОХВ після остеосинтезу уламків довгих кісток нижніх кінцівок спостерігалось зниження функцій клітинного та гуморального імунітету, які є ознакою розвитку вторинного комбінованого імунодефіцитного стану I-II ступеня недостатності, з дисбалансом та дисфункцією клітинних і гуморальних факторів захисту. Зміни імунного стану спричиняють погіршення протиінфекційного захисту та можуть порушувати умови регенерації кісткової тканини.

Найбільші відхилення в імунограмі спостерігали у хворих з посттравматичною формою остеомієліту і локалізацією гнійного осередку в стегновій кістці.

В прогностичному плані перспективним є визначення загальної кількості Т-лімфоцитів, їх регуляторних субпопуляцій та рівнів імуноглобулінів. Одночасне зменшення Т-лімфоцитів (СВ 3+), Т-хелперів (СВ4+) і кількості імуноглобулінів М та G на фоні збільшення супресивної активності СВ8+-лімфоцитів є небезпечним для виникнення рецидиву гнійно-запального процесу або порушення темпів репаративного остеогенезу. Визначення в динаміці кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів і циркулюючих імунних комплексів є варіантом лабораторного критерію контролю за інфекційним процесом.

Загальні принципи лікування імплант асоційованої інфекції у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток включають радикальну некректомію рани, санацію або вилучення імплантатів, системну і місцеву антибіотикотерапію, реконструкцію дефектів кістки та м'яких тканин, функціональне відновлення. У нашому дослідженні процедура DAIR була проведена 27 пацієнтам загального масиву, що становило 13,0 % випадків. Після остеосинтезу пластинами, за такою методикою було проліковано 20 пацієнтів, що становило 13,5 % випадків у групі. Серед випадків інфекції після БІОС, ця лікувальна програма була проведена 7

пацієнтам, що відповідало 11,9 % випадків групи. Використання методики DAIR було ефективним у 19 випадках загального масиву, що становило 70,4 % випадків. Методика, що включала некректомію з видаленням нестабільного металофіксатора та імплантацією цементного намиста (цементного блока) була виконана у 67 пацієнтів, що становило 31,0 % проспективного масиву. Серед пацієнтів першої групи дана методика використана у 48 випадках, що становило 31,4 % групи. У другій групі подібних пацієнтів було 19, що становило 30,1 % масиву групи. Позитивний результат методики був виявлений у 85,0 % випадків. Реконструкція кісткового дефекту критичного розміру в інфекційному процесі у кістках є дуже складною процедурою і може потребувати кількох складних операцій. Для заміщення сегментарних дефектів ми використовували декілька методик – керований черезкістковий остеосинтез за Ілізаровим, техніка Masquelet та їх поєднання. У нашому дослідженні під час використання техніки Masquelet для стабілізації фрагментів кісток, ми застосовували як зовнішній фіксатор для остеосинтезу, так внутрішній імплант, перевагу віддали інтрамедулярним стрижням. Комбінація технології Masquelet і невідної кісткової пластики за Ілізаровим, на нашу думку, є перспективною, дає змогу знизити ризики рецидивів інфекційного процесу у віддаленому періоді спостережень і скоротити період відновлення.

Технологія Masquelet передбачає двоетапне лікування. Відповідно, комбінація технологій кісткової пластики за Ілізаровим і Masquelet включала реконструкцію сегмента в дві операційні сесії. Цей метод має перспективу застосування при наявності остеомієлітичного вогнища, де передбачається сегментарний кістковий дефект та наявне вкорочення кінцівки. Ми застосували дану методику на гомілці, але ця технологія може бути використана на всіх довгих кістках. На першому етапі лікування виконували радикальну сануючу обробку м'яких тканин та кісток у зоні дефекту. У міжуламковий діастаз імплантували поліметилметакрілатний цементний спейсер. Сформований спейсер мав аналогічний діаметр по відношенню до прилеглої кістки, і його обсяг відповідав міжуламковому діастазу. Спейсери формували циліндричної

форми на величину міжуламкового діастазу величиною від 2 до 7 см ($4,4 \pm 1,5$ см) з додаванням антибактеріальних препаратів регламентованих для використання в кісткових цементах за даної мікрофлори. Сегмент фіксували апаратом Ілізарова. В компоновці апарату передбачали виконання кортикотомій (остеотомій) кісткових уламків для можливості транспорту кістки та подальшої внутрішньої фіксації після закінчення дистракції. За технологією Masquelet через 6-8 тижнів цементний спейсер видаляли, кістковий дефект заповнювали губчастим аутотрансплантатом, при дефіциті аутогенного пластичного матеріалу ми використовували додаткові імплантаційні матеріали (або трансплантати або трикальцій фосфат). При цьому весь період до пластики проводили дистракцію в апараті для подовження сегменту. Після закінчення дистракції сегмент фіксували за допомогою внутрішнього остеосинтезу пластиною чи БІОС, в одному випадку апарат зовнішньої фіксації залишили до «дозрівання» регенерату. Технологія комбінованого остеосинтезу (Masquelet + дистракційний остеосинтез за Ілізаровим) дозволила одночасно, за рахунок двох методик, замінити дефект кістки та подовжити втрачену за період лікування довжину кінцівки (сегменту). Рецидив інфекційного процесу після сануючого втручання при технології Masquelet залишає нам можливість повернутись до використання дистракційного остеосинтезу. У нашому дослідженні інтрамедулярні спейсери використовувались для підвищення ефективності локального антибактеріального впливу та попередження розвитку ускладнень після некретомії довгих кісток. Це дає змогу скоротити час хірургічного втручання, зменшує крововтрату, запобігає формуванню «залишкових порожнин», при необхідності утримує уламки кістки та зменшує контрактури в суміжних суглобах порівняно з зовнішньою фіксацією. Враховуючи вищенаведені дані, нами було сформовано та запропоновано до використання уніфіковану протокольну схему лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток. Результати оцінювали як на основі об'єктивних (клінічна та рентгенографічна оцінка), так і суб'єктивних критеріїв (функція кінцівок і задоволеність пацієнта) за допомогою системи оцінки Paley

et al, 1990, яка поєднує в собі радіологічні та функціональні результати в строгій системі оцінювання. Використання розробленого та впровадженого лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток дозволило покращити результати лікування у пацієнтів з даним ускладненнями після остеосинтезу пластиною на 10,3 %, а у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС на 12,4 %. Узагальнюючи вище викладене, варто зауважити, що реалізація лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток довела ефективність, за рахунок, в основному, тяжких пошкоджень.

При дослідженні груп спостереження, ми виявили, що у частини хворих інфекційний процес після остеосинтезу перебігав без ускладнень, характерних для травматичного остеомієліту – відсутні рентгенологічні ознаки та відсутні, при віддалених спостереженнях, рецидиви, відсутні прояви залучення кістки під час сануючих втручань. Ми проаналізували деякі ознаки перебігу патологічного процесу у цих хворих та порівняли їх з ознаками у хворих при ускладненому остеомієлітом перебігу. Оцінка ризику остеомієліту при застосуванні пластинами у порівнянні з ІОХВ за досліджуваними ознаками продемонстрував, що найвищий ризик мають хворі з наявністю локальних проявів інфекції у вигляді нориці зі значною периостальною реакцією в зоні перелому та виникненням інфекції в ранні строки після остеосинтезу. Оцінка шансів остеомієліту при БІОС у порівнянні з випадками при неускладненому перебігу інфекції області хірургічного втручання, за досліджуваними ознаками, вказує, що високий ризик розвитку остеомієліту після БІОС мають пацієнти, які отримали відкритий або закритий перелом, у яких розвиток інфекції маніфестував в строки від 1,5 місяці до 1 року, з проявами локальними у вигляді нориці та ССЗР, рентгенологічно виявленими в ранні строки остенекрозом та периостальною реакцією.

При молекулярно-генетичному аналізі проведено виділення ДНК із зразків периферійної крові досліджуваних хворих та визначення варіантів генів PON1 (C108T, rs705379) та IL1B (C3954T, rs1143634) здійснювали з використанням

методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) шляхом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP).

Виявлена нами асоціація гомозиготного генотипу 108ТТ за геном PON зі зростанням ризику остеомієліту у пацієнтів та асоціацію гомозиготного генотипу 3954ТТ за геном IL1B зі зниженням ризику його ускладненого перебігу у загальній групі пацієнтів. Були встановлені гендерні відмінності у клінічних ефектах варіанта гена IL1B: у чоловіків частота розповсюдження генотипу 3954СС була вірогідно підвищена за наявності ускладненого перебігу остеомієліту; генотип 3954СТ був асоційованим зі зниженням ризику розвитку як остеомієліту, так і його ускладнень, а у жінок була виявлена асоціація 3954ТТ з неускладненим перебігом захворювання. Отримані показники є важливими для профілактики виникнення інфекції при остеосинтезі, створення груп ризику та врахуванні під час лікування.

Розроблена та впроваджена система прогнозування виникнення інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток дозволила на ранньому етапі профілакувати їх розвиток, що значно покращить результати у лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: інфекція, остеосинтез, довгі кістки, імплант, пластина, БІОС, лікування, прогнозування.

ABSTRACT

Kolov Gennadii. Infectious complications after osteosynthesis of long bones of the limbs: diagnosis, treatment, prognosis. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.21 – "Traumatology and Orthopedics". – State Institutions "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2024.

According to the World Health Organization (WHO), among the causes of death among the world's population, the treatment of trauma occupies a rank place, treating only diseases of the cardiovascular system and oncological diseases. Among people under 40, injuries are the leading cause of death. Today, modern methods of osteosynthesis are widely implemented in the world, which make it possible to significantly reduce the length of a patient's stay in a hospital, the duration of fractures, and allow early limb function. Depending on the degree of severity of damage to the limbs and the time of providing assistance after a traumatic impact, the occurrence of purulent complications is noted in 5,3-75,4 % of cases. Quite often, this ends with the development of osteomyelitis in 3 to 24 % after open fractures and up to 8 % - after surgical treatment of closed fractures with the use of implants. Recurrences of osteomyelitis, which are 20-30 %, lead to a high frequency of secondary amputations and functional disability of the limb in 10,3-57 %. More than 70 % of patients with osteomyelitis remain unable to work for a long time, undergo surgical intervention 5-10 times or more, and almost 90 % of them subsequently remain disabled.

To carry out the study, we analyzed more than 4,000 cases of mild infectious complications after osteosynthesis of long bones, which were taken into account in the departments of bone-purulent surgery of the State University "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in the period from 2012 to 2022. By the method of blind randomization, we selected 423 patients with infectious complications after osteosynthesis of long bones who met the above criteria for inclusion in the study. There were 322 men, which made up 76,1 % of the total mass, and 101 women, which made up 23,9 %. Your age ranged from 18 to 78 years old. The average age of the families was $41,1 \pm 14,4$ years. With the provided qualitative analysis of the actual material, the general array of research is divided into two parts. The first part, which we called the retrospective array, included 207 incidental infectious complications after osteosynthesis of long bones, which accounted for 48,9 % of the total array. Patients of the retrospective array were enrolled in the departments of bone-purulent surgery of the State Institutions "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of

Ukraine" in the period from 2012 to 2016, before the implementation of the original algorithm for the treatment of infectious complications after osteosynthesis of long bones and met the criteria for connection to the array at the third and fourth stages. The second part of the total array, which we called the prospective group, included 216 cases of infectious complications after osteosynthesis of long bones, which accounted for 51,1 % of the total array. Patients of the prospective array were enrolled in the department of bone-purulent surgery of the State Institutions "Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in the period from 2017 to 2022, after the implementation of the original algorithm for the treatment of infectious complications of osteosynthesis of long bones and met the criteria for inclusion in the array research on the fifth, sixth and the seventh stage of scientific research.

The analysis of the causes of injury as a result of injury with infectious complications after osteosynthesis of long bones indicated that among the care after osteosynthesis with a plate, the main cause of the injury was a road accident, and among the system after osteosynthesis of nailing, it was a household injury. Military trauma was the cause of average damage twice as often as post-nailing osteosynthesis disease, and occupational trauma occurred with equal frequency in both frequency groups. A high-energy mechanism of injury in the form of direct impact was found in 44,6 % of the results, but low-energy mechanisms such as falls and compression together prevailed in this group by 1,1 times. Among electrical problems with infectious complications as a result of nailing, low-energy mechanisms of injury such as falls and compressions were found in 59,3 % and 1,7 times more often than the high-energy mechanism of injury of direct impact.

High-energy trauma (52,6 %) and smoking (41,2 %) were among the risk factors for the development of infectious complications among services with osteosynthesis of long bones, although this group prevailed in patients with infection after osteosynthesis of type B fractures (45,4 %).). As a result, after plate osteosynthesis, the risk factors for the development of an infectious process were similar to those found in the general

population: high-energy trauma (58,8 %) and smoking (41,2 %), as well as with FRI in the treatment of type B fractures (53,4 %). Among patients after nailing, the risk factors for the development of an infectious process were smoking (42,4 %) and high-energy trauma (37,3 %) and, interestingly, in the treatment of type A fractures (64,4 %). In patients after osteosynthesis with plates, the highest chances of developing an infectious process were in patients with osteosynthesis performed within the first 12 hours after the injury, osteosynthesis after the use of devices for external fixation of the affected segment, with type B fractures and diabetes, which was statistically significant ($p < 0,05$). In patients after nailing, a reliably proven influence on the development of the infectious process was found only in the risk factor of combined trauma ($p < 0,05$), the influence of other factors was unreliable.

The analysis of the distribution of patients by the time of infection in group 1 after closed fractures showed that in patients after osteosynthesis of closed tibial fractures with a plate, the frequency of infectious complications is almost the same in all observation periods, which indicates that the risk of infectious complications is high as in the postoperative period, as well as in the late period after surgical treatment. After osteosynthesis of closed hip fractures, the highest incidence of infectious complications occurred after 1 year (60,0 %), significantly lower in the early postoperative period and almost four times lower in the late postoperative period. Among patients after osteosynthesis of a plate-closed fibula fracture, osteomyelitis was almost three times more likely to be detected in the late period and was not detected in the period after a year. After osteosynthesis of plate-closed fractures of the humerus, infectious complications were more often detected in the early postoperative period, and after fractures of the bones of the forearm, the frequency of osteomyelitis was almost the same both in the early and late periods after surgical treatment. Among patients after osteosynthesis of open fractures of the tibial bone with a plate, the highest frequency of infectious complications was observed after 1 year, and in the early and late period they appeared with almost the same frequency. In patients with osteosynthesis of open hip fractures, infectious complications were more often detected in the early period, which was detected 1,4 times more often than in the late period. Among patients with

open fractures of the fibula, a trend similar to the hip was found, when infectious complications developed 1,7 times more often in the early period. After an open fracture of the humerus, the frequency of infectious complications was higher in the late postoperative period, the difference between them was 1,7 times. The ratio of the chances of the occurrence of infectious complications in the early period among patients of the first group indicated that it is statistically probable to increase the chances of the occurrence of osteomyelitis in patients with open fractures of the tibia by 19 % and humerus by 9 %. An integral analysis of the ratio of the chances of the occurrence of infectious complications in the late period among patients of the first group indicated that there is a statistically significant increase in the chances of the occurrence of osteomyelitis in patients with closed fractures of the fibula bone OR 1,71, $p < 0,05$ and open fractures of the humerus by OR 0,33 $p < 0,05$. As indicated by the integral analysis of the distribution of the second group based on the odds ratio, in the early period (0-45 days) after BIOS of closed fractures, the infectious process was most often detected in patients after osteosynthesis of the femur. The odds ratio OR in this period was 1,47 and was within the probability field ($p < 0,05$). An increase in the chances of an infectious process in patients with closed fractures of the humerus was also found to be statistically significant. The OR in this patient cohort was 1,09. The presented integral analysis of the distribution of the second group based on the odds ratio in the late period (46-365 days) indicated the following features of the distribution. Thus, in patients with closed fractures after nailing, the highest chances of an infectious process were observed in patients with femur injuries. The chances of developing an infectious process in patients with such injuries increased by 2,4 times.

The distribution of clinical and radiological characteristics of patients with infectious complications after osteosynthesis of long bones indicated that among patients with infectious complications after osteosynthesis, the most frequent radiographic signs were periostitis (22,0 %), osteosclerosis (17,0 %) and instability around screws and fixator 13 each. 7 % respectively. In patients with infectious complications after BIOS, the most common radiographic findings were osteosclerosis (22,9 %), osteonecrosis (19,4 %), and instability around the fixator (17,4 %). The

analysis of biochemical research data indicated that there was no statistically proven difference between the observation groups.

The analysis of the CRP level showed that 94,2 % of patients in the general population had an elevated CRP level, of which 80,9 % had high and ultrahigh CRP levels. The analysis of morphological changes showed that among patients with infectious complications after plate osteosynthesis, a predominance of less mature granulation tissue (31,1 %), purulent, fibrinous-purulent, or purulent-destructive inflammation (25,7 %) and productive high activity inflammation was found (13,5 %), and in patients with infectious complications after nailing, serous or fibrinous inflammation (32,2 %), productive of high inflammatory activity (20,4 %) and a predominance of more mature fibrous tissue (16,9 %) were found. A microbiological study of the observation array indicated that the number of positive samples in general was higher in patients after nailing 91,2 % versus 74,4 % in patients after plate osteosynthesis. In both observation groups, the microflora of the seeds was dominated by *S. aureus*, but in the first group, despite the larger number of seeds, the presence of MR strains was less. From the above, the picture of increased infection in patients with nailing becomes clearer than when using plates with increased MR forms of staphylococci, enterococci, *P. aeruginosae* and other enterobacteria for osteosynthesis.

General principles of treatment of implant-associated infection in patients after osteosynthesis of long bones include radical treatment of the wound, treatment of implants, systemic and local antibiotic therapy, reconstruction of bone and soft tissue defects, functional restoration. In our study, the DAIR procedure was performed in 27 patients of the total array, which accounted for 13,0 % of cases. In the first group of patients with this method of treatment, there were 20, which accounted for 13,5 % of cases in the group. Among the patients of the second group, this treatment scheme was carried out in 7 patients, which corresponded to 11,9 % of cases in the group. The use of the DAIR technique was effective in 19 cases of the total array, which accounted for 70,4 % of cases. The technique, which included necroctomy with removal of unstable metal fixation and implantation of a cement necklace, was performed in 67 patients, which was 31,0 % of the prospective array. Among the patients of the first group, this

technique was used in 48 cases, which was 31,4 % of the group. In the second group, there were 19 such patients, which made up 30,1 % of the mass of the group. A positive result of the technique was found in 85,0 % of cases. Reconstruction of a bone defect of critical size in an infectious process in bones is a very complex procedure and may require several complex operations. To replace segmental defects, we used several methods of controlled transosseous osteosynthesis according to Ilizarov. In our study, when using the Masquelet technique, we used both an external fixator for osteosynthesis and an internal implant, preferring intramedullary nails. In our opinion, the combination of the Masquelet technology and Ilizarov's non-free bone plasty is promising and reduces the risk of recurrence of the infectious process in the long-term observation period. Masquelet technology involves a two-stage treatment. Accordingly, the combination of Ilizarov and Masquelet bone plastic techniques included reconstruction of the segment in two operative sessions. This method has the prospect of application in the presence of an osteomyelitis focus, where a segmental bone defect and existing shortening of the limb are expected. We used this technique on the tibia, but this technology can be used on all long bones. At the first stage of treatment, radical healing treatment of soft tissues and bones in the defect area was performed. A polymethyl methacrylate cement spacer was implanted in the interfragmentary diastasis. The formed spacer had a similar diameter in relation to the adjacent bone, and its volume corresponded to the interfragmentary diastasis. Spacers were formed in a cylindrical shape for the size of interfragmentary diastasis from 2 to 7 cm ($4,4 \pm 1,5$ cm) with the addition of gentamicin or vancomycin. According to our design, the segment was fixed with the Ilizarov apparatus. The composition of the apparatus provided for the possibility of bone transport after performing corticotomies (osteotomies) of bone fragments. According to the Masquelet technology, after 6-8 weeks, the cement spacer was removed, the bone defect was filled with a spongy autograft, in case of a shortage of autogenous plastic material, we used additional implant materials (alloy grafts or tricalcium phosphate). At the same time, distraction was carried out in the device for lengthening the segment during the entire period before plastic surgery. After the end of the distraction, the segment was fixed with the

help of internal osteosynthesis with a plate or nailing, in one case, the external fixation device was left until the "ripening" of the regenerate. The technology of combined osteosynthesis (Masquelet + distraction osteosynthesis according to Ilizarov) made it possible to replace the bone defect and extend the length of the limb (segment) lost during the treatment period at the same time, due to two methods. Recurrence of the infectious process after remedial intervention with the Masquelet techniks leaves us with the opportunity to return to the use of distraction osteosynthesis. In our study, intramedullary spacers were used to increase the effectiveness of the local antibacterial effect and prevent the development of complications after necrotomy of long bones. It makes it possible to reduce the time of surgical intervention, reduces blood loss, prevents the formation of "residual cavities", and, if necessary, holds bone fragments. Taking into account the above data, we have formed and proposed for use a unified protocol scheme of the treatment algorithm in case of infection after osteosynthesis of long bones. Outcomes were assessed based on both objective (clinical and radiographic assessment) and subjective criteria (extremity function and patient satisfaction) using the Paley et al scoring system, which combines radiological and functional outcomes in a rigorous scoring system. The use of the developed and implemented treatment algorithm for the occurrence of infection after osteosynthesis of long bones made it possible to improve the results of treatment in patients with these complications after plate osteosynthesis by 10,3 %, and in patients with infectious complications after nailing by 12,4 %. Summarizing the above, it is worth noting that the implementation of the treatment algorithm when an infection occurs after osteosynthesis of long bones has proven effective, mainly due to severe damage.

The assessment of the risk of osteomyelitis with MOS plates in comparison with SSI according to the studied features indicated that the highest risk is in patients with the presence of a fistula and periosteal reaction and early times of the onset of infection. The assessment of the risk of osteomyelitis in nailing compared to IOHV according to the investigated characteristics indicated a high risk of osteomyelitis after BIOS in patients who received an open or closed fracture in the interval from 1,5 months to 1

year, with an existing fistula with developed CVD, radiologically detected osteonecrosis and periosteal reaction.

We found an association of the homozygous 108TT genotype for the PON gene with an increase in the risk of osteomyelitis in patients, and an association of the 3954TT homozygous genotype for the IL1B gene with a decrease in the risk of its complicated course in the general group of patients. Gender differences in the clinical effects of the IL1B gene variant were established: in men, the prevalence of the 3954CC genotype was probably increased in the presence of a complicated course of osteomyelitis; genotype 3954CT was associated with a decrease in the risk of developing both osteomyelitis and its complications, and in women, an association of 3954TT with an uncomplicated course of the disease was found.

The developed and implemented system for predicting the occurrence of infectious complications after osteosynthesis of long bones made it possible to prevent their development at an early stage, which will significantly improve the results in the treatment of this category of patients.

Key words: infection, osteosynthesis, long bones, implant, plate, intramedullary nail, treatment, prognosis.

ВСТУП

Актуальність: Сучасну травматологію та ортопедію, неможливо уявити без використання різноманітних імплантів. Однак низка невирішених питань все ще гальмує розвиток цих перспективних напрямків медицини. Інфекційні ускладнення є найбільшою проблемою в імплантології. Нагноєння часто зводить нанівець результати втручання та призводить до розвитку загрозливих для життя хворого станів (Бур'янов О.О., 2020; Грицай М.П., 2021; Jiang N., 2019). Інтенсивне застосування імплантатів у травматології та ортопедії в другій половині ХХ століття, поряд з очевидними перевагами в тактиці хірургічного лікування і подальшого поліпшення якості життя пацієнтів, сприяло й виникненню інфікування (Гур'єв С.О., 2020; Cammas C., 2020; Onsea J., 2022). Залежно від ступеня тяжкості ушкоджень кінцівок і часу надання допомоги після травматичного впливу, виникнення гнійних ускладнень відзначається в 5,3-75,4 % випадків. Досить часто це закінчується розвитком остеомієліту від 3 до 24 % після відкритих переломів та до 8 % – після оперативного лікування закритих переломів із застосуванням імплантів (Страфун С.С., 2021; Поляченко Ю.В., 2021; Stevenson M.C., 2022; Liu K., 2023). Рецидиви остеомієліту, які становлять 20 – 30 %, призводять до високої частоти вторинних ампутацій та функціональної неповноцінності кінцівки в 10,3 – 57 % (Лоскутов О.Є., 2020; Калашніков А.В., 2021; Ma T., 2023). Понад 70 % хворих на остеомієліт на тривалий час стають непрацездатними, піддаються оперативним втручанням по 5-10 і більше разів, з них майже 90 % згодом стають інвалідами (Анкін М.Л., 2019; Танасієнко П.В., 2020; McNally M., Metsemakers W.J., 2020). Загальні витрати на лікування хворого з остеомієлітом довгих кісток можуть сягати 500.000 євро (Morgenstern M., 2021).

Для вирішення вищенаведених питань потрібне удосконалення способів лікування постраждалих з травматичними ушкодженнями і, в першу чергу, пацієнтів з переломами кісток. Виконана внутрішня фіксація перелому дозволяє зберегти рухи у суміжних суглобах, забезпечує належну стабільність для полегшення зростання перелому, дозволяє функціональну реабілітацію пацієнта

без обмежень, що характерні для тривалої іммобілізації (Климовицький В.Г., 2020; Puetzler J., 2019; Obremsky W.T., 2020; Li J., 2022). Однак, незважаючи на всі переваги сучасного остеосинтезу інфекційні ускладнення є постійним супутником даного процесу. Новий етап у лікуванні хворих інфекцією після остеосинтезу пов'язаний як з поглибленням знань про патогенез (Магомедов С., 2019; Huang C.C., 2016; Derupere M., 2020; Finelli C.A., 2021; Camilleri-Brennan J., 2023), так і з широким впровадженням новітніх бактеріологічних, імунологічних і цитохімічних методик ідентифікації збудників, сучасних технологій променевої діагностики, що дозволили удосконалити методи діагностики та лікування (Рушай А.К., 2019; Qiu X.S., 2019; Walter N., 2021). Інфекція, пов'язана з переломом (FRI), є важким ускладненням після травми кістки та може становити діагностичну проблему. Існує спектр клінічних проявів FRI, і диференціювати їх від неінфікованих причин може бути важко (Zalavras S.G., 2022). Протягом останніх кількох десятиліть зростає усвідомлення того факту, що не існує опублікованого визначення FRI. Очевидною причиною є складність питання. Подібно до перипротезної інфекції, FRI може проявлятися в широкому спектрі клінічних сценаріїв. Однак для FRI існують не тільки численні анатомічні локалізації, але також численні моделі переломів, різні ступені пошкодження м'яких тканин, а також різні стани пацієнта, наприклад політравма, що робить включення всіх пацієнтів з FRI в одне визначення неможливим (Moriarty T.F., 2017; Palmer M.P., 2022). На сьогоднішній день ми не знайшли дослідження про прогностичну цінність системних або місцевих клінічних ознак інфекції для FRI. Не тільки строки видалення імпланту залишаються суперечливим аспектом, але й обсяг оперативного втручання. В деяких провідних клініках вважають, що некректомія або дебрідмент мають бути суперрадикальними – з видаленням всіх нежиттєздатних та сумнівних тканин одразу ж після початку інфекції, з заміною фіксації на позавогнищевий черезкістковий остеосинтез (Труфанов І.І., 2022; Woo G.J.T., 2018; Dai C., 2019). А інші спеціалісти радять не поспішати, як з видаленням фіксаторів, так і з

видаленням кісткової тканини сумнівної життєздатності (Hotchen A.J., 2020; Logo A., 2021).

Таким чином, проблема інфекції при остеосинтезі є актуальною. Але досить велика кількість окреслених аспектів цієї проблеми є невирішеними. Незважаючи на значну кількість досліджень у всьому світі, впровадження нових підходів до попередження та боротьби з патогенною мікрофлорою, нажаль, дотепер, не дає відповідь на низку важливих питань. Саме тому, розуміння фундаментальних положень даної проблеми та удосконалення програм діагностики й надання лікувальної допомоги хворим з інфекцією після остеосинтезу, є необхідним не тільки для ортопедів-травматологів, а й для всіх практикуючих лікарів.

Мета дослідження: Покращити результати лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток шляхом розробки та впровадження науково обгрунтованої уніфікованої системи лікування та прогнозування виникнення інфекційного процесу.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-анамнестичні особливості для встановлення причини розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.
2. Встановити ймовірні фактори ризику та їх прогностичний вплив на розвиток інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.
3. Визначити клініко-нозологічну структуру і дослідити вид остеосинтезу у хворих з інфекційними ускладненнями.
4. Дослідити клініко-рентгенологічні зміни у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.
5. Вивчити біохімічні показники крові хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу, для визначення маркерів запалення, важливих для контролю за перебігом патологічного процесу.

ослідити динаміку змін імунологічних показників у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток.

7. На основі вивчення морфологічних особливостей тканин, що прилягають до фіксаторів, та їх зв'язків з даними мікробіологічних, біохімічних та імунологічних досліджень встановити залежності, важливі для прогнозування перебігу та лікування інфекційних ускладнень імплантації.
8. Дослідити мікробіологічні залежності та оцінити їх вплив у прогнозуванні виникнення і перебігу інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу.
9. Визначити генетичні особливості пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу, в порівнянні з пацієнтами без ускладнень, з метою виявлення груп ризику виникнення інфекції після остеосинтезу довгих кісток.
10. Розробити, науково обґрунтувати та впровадити систему лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток з аналізом результатів її використання.
11. На основі проведеного клініко-лабораторного аналізу розробити науково обґрунтовану систему прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.

Об'єкт дослідження: Інфекційний процес у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.

Предмет дослідження: діагностика, лікування та прогнозування інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.

Методи дослідження:

Загальноклінічний, лабораторний, інструментальний, імуоферментний, імунологічний, мікробіологічний, морфологічний, рентгенологічний, статистичний.

Наукова новизна:

Вперше було визначено зв'язок між механізмом травми та розвитком інфекційних ускладнень у пацієнтів з різними видами остеосинтезу довгих кісток.

Отримані нові наукові данні, щодо впливу факторів ризику виникнення інфекційного процесу і вперше оцінено їх прогностичний вплив на розвиток патологічного процесу. В результаті статистичного дослідження чотирнадцяти ймовірних факторів ризику при застосуванні пластин для остеосинтезу в лікуванні закритих переломів, визначено, що більшість з чинників мають низький вплив на розвиток ускладнень, у порівнянні з БІОС. Відповідно, ключову роль мають тактичні й технічні помилки. Проте, на відміну від закритих переломів, при відкритих – більшість досліджуваних параметрів виявляють підвищений ризик інфекційних ускладнень при застосуванні остеосинтезу пластинами у порівнянні з БІОС. Наприклад, при високоенергетичній травмі вірогідність інфекційних ускладнень у 3,47 рази вища при остеосинтезі пластинами у порівнянні з БІОС; фактор «паління» у 13,9 рази є більш значимим параметром для ризику ускладнень при остеосинтезі пластинами, ніж при БІОС. Такі фактори, як: «повторні втручання на сегменті», «початок на фоні інших запальних явищ», «МОС після ЧКО сегменту в анамнезі» та «МОС у перші 12 годин після травми», виявляють статистично менший ризик інфекційних ускладнень при остеосинтезі пластинами у порівнянні з БІОС.

Вперше визначено прогностичний вплив клініко-нозологічної характеристики переломів на розвиток інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. Встановлено, що існуючий інфекційний процес після застосування пластин для фіксації уламків кісток збільшує ризик незрощень у 1,86 разів, а виникнення кісткових дефектів до 17,7 разів у порівнянні із застосуванням БІОС. Наявність резистентної мікрофлори збільшує вірогідність розвитку дефектів кісток після МОС пластинами в 1,27 – 1,35 разів.

Визначено закономірності між локалізацією, типом перелому, видом його остеосинтезу і термінами розвитку інфекційного процесу. Наприклад, більш ранні терміни розвитку ускладнень (до 45 днів), виявились характерні для накісткового МОС, у порівнянні з БІОС (від 45 днів до одного року); після остеосинтезу закритих переломів стегнової кістки найвища частота виникнення

інфекційних ускладнень була у період після 1 року (60,0 %), а після відкритих – в ранньому періоді.

Виявлено особливості при дослідженні видового складу мікрофлори залежно від локалізації та виду остеосинтезу. На верхній кінцівці: збільшена кількість грамнегативних бактерій 18,7 % хворих, проти 15 % при інших локалізаціях та зменшена кількість MRSA; при застосуванні БІОС кількість MRSA за весь період спостереження була більшою, ніж при застосуванні пластин (23,5 % проти 12,5 %), *P.aeruginosae* (25,0 % проти 9,8 %) та незначно більше – ентеробактерій (14,6 % проти 11,0 %).

Вперше, в результаті морфологічних досліджень періімплантатних тканин встановлено, що між такими показниками, як склад капсули, вид ексудативного та продуктивного запалення окремих градацій, існують сильні позитивні залежності, з високовірогідними значеннями коефіцієнта асоціації.

Поглиблено знання у вивченні імунного статусу хворих з інфекційним процесом після остеосинтезу. В прогностичному плані перспективним є визначення загальної кількості Т-лімфоцитів, їх регуляторних субпопуляцій та рівнів імуноглобулінів. Одночасне зменшення Т-лімфоцитів (СВ 3+), Т-хелперів (СВ4+) і коливань кількості імуноглобулінів М та G на фоні збільшення супресивної активності СВ8+-лімфоцитів є небезпечним для виникнення рецидиву гнійно-запального процесу або порушення темпів репаративного остеогенезу. Визначення в динаміці кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів є варіантом лабораторного критерію контролю за інфекційним процесом. Моніторинг імунологічних показників дозволяє діагностувати синдром вторинної імунної недостатності та виявляти його динаміку на різних етапах лікування, а також оцінити ефективність запропонованої комплексної терапії гнійно-запальних процесів після остеосинтезу.

Вперше, аналізуючи молекулярно-генетичні варіанти генів PON1 (C108T, rs705379) та IL1B (C3954T, rs1143634) методом PCR, визначили поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Нами виявлено асоціацію

гомозиготного генотипу 108ТТ за геном PON зі зростанням ризику остеомієліту у пацієнтів та асоціацію гомозиготного генотипу 3954ТТ за геном IL1B зі зниженням ризику його ускладненого перебігу у загальній групі пацієнтів. Були встановлені гендерні відмінності у клінічних ефектах варіанта гена IL1B: у чоловіків частота розповсюдження генотипу 3954СС була вірогідно підвищена за наявності ускладненого перебігу остеомієліту; генотип 3954СТ був асоційованим зі зниженням ризику розвитку як остеомієліту, так і його ускладнень, а у жінок була виявлена асоціація 3954ТТ з неускладненим перебігом захворювання. Отримані показники є важливими для профілактики виникнення інфекції при остеосинтезі, створення груп ризику та врахуванні під час лікування.

Вперше розроблена, науково обґрунтована та впроваджена лікувальна програма при розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток з аналізом результатів її використання.

Вперше на підставі прогностичної оцінки впливу досліджуваних клінічних параметрів та генетичного аналізу було розроблено та впроваджено науково обґрунтовану систему прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблено диференційований підхід до діагностики пацієнтів із інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, що включає комплексну оцінку загального стану пацієнта, факторів ризику, локалізації пошкодження, гемодинамічних, імунологічних, морфологічних та мікробіологічних показників. Врахування оперуючим хірургом можливого впливу на результат лікування проаналізованих факторів ризику та предикторів розвитку інфекційних ускладнень остеосинтезу, дасть змогу попередити та суттєво зменшити їх кількість.

Визначені в роботі значимі клініко-рентгенологічні критерії, які свідчать про початок остеомієлітичного процесу, незалежно від типу остеосинтезу, можуть застосовуватись у повсякденній клінічній практиці.

Отримані результати мікробіологічних досліджень з осередків інфекції після остеосинтезу, дають змогу застосувати вчасну адекватну профілактику та лікування. Врахування результатів серологічних досліджень можуть бути використані для уточнення збудника інфекційного ускладнення та підтвердження етіологічної ролі деяких бактерій.

Визначення в динаміці кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів є варіантом лабораторного критерію контролю за інфекційним процесом.

Розроблений інтрамедулярний спейсер (отриманий патент на винахід UA 113109 U), який застосовується для лікування інфекції після БІОС та для фіксації уламків кістки.

Розроблено та впроваджено у діяльність закладів охорони здоров'я систему лікування інфекційних ускладнень, яка ґрунтується на виборі методу хірургічного лікування та терміну його виконання у пацієнтів з різними видами патологічного процесу після остеосинтезу довгих кісток нижніх кінцівок. Впровадження системи прогнозування дозволяє у ранньому післяопераційному періоді після остеосинтезу довгих кісток передбачити виникнення інфекційних ускладнень та профілакувати їх розвиток у майбутньому.

Результати дослідження впроваджено у клінічну практику відділень кістково-гнійної хірургії, міських та обласних ортопедо-травматологічних відділеннях лікарень України.

Особистий внесок здобувача: Дисертаційна робота є особистою працею автора. На основі проведеного автором аналітичного огляду літератури визначена актуальність проблеми, сформульовані тема, мета роботи, завдання та основні напрямки досліджень. Дисертантом розроблений дизайн дослідження, критерії включення та невключення в дослідження, набір і розподіл пацієнтів на групи спостереження.

Здобувач брав безпосередню участь у клінічному обстеженні кожного пацієнта, оперативних втручаннях та післяопераційному лікуванні хворих. Автор самостійно виконав збір клінічних, інструментальних та лабораторних даних, їх статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію результатів дослідження. Дисертантом самостійно сформульовані висновки та практичні рекомендації, написано всі розділи та оформлена дисертація.

Апробація результатів дослідження

Матеріали дисертаційного дослідження викладені, повідомлені та обговорені на наступних наукових форумах: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання травматології та остеосинтезу» Полтава, 25.04.2014 р.; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання кістково-гнійної хірургії» (2.10.2014 р., Київ, Україна); Товариство ортопедів-травматологів Волинської області та м. Луцька (22-травня 2015 року, Горохів, Україна); Щорічна науково-практична конференція «Впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я» (18-19 грудня 2015 р., Київ); Засідання Львівського обласного осередку ортопедів-травматологів (24.09.2015 р. Львів); VII Українсько-Польська науково-практична конференція ортопедів-травматологів (22-23 червня 2017 року, Шацьк, Україна); XVII з'їзд ортопедів-травматологів України (5-7 жовтня 2016 р., Київ, Україна); Вчена рада ДУ «ІТО НАМН України» (05 квітня 2016 р., Київ, Україна); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти остеосинтезу» (26-27 травня 2016 р., Святогірськ, Україна); щорічна науково-практична конференція «Впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я» до 80-річчя акад. НАМН України, д.мед.н., професора Гайка Г.В. (23 грудня 2016 р., Київ, Україна); щорічна науково-практична конференція «Впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я 2017», Київ (22-23 грудня 2017 р., Київ, Україна); EBJIS 2017 – 36 Annual meeting of the European Bone and Joint Infection Society, Nantes; науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання травматології та остеосинтезу», (Чернівці 27.04.2017); науково-

практичний семінар «Помилки та ускладнення в хірургії нижньої кінцівки» ВГО «Українська асоціація ортопедів-травматологів», Київський осередок (24 березня 2017 р., Київ, Україна); Вчена рада ДУ «ІТО НАМН України» (11 квітня 2017 р., Київ, Україна); Засідання товариства ортопедів-травматологів м. Києва та області (24.03.2017 р.); Щорічна науково-практична конференція «Впровадження наукових розробок у практику охорони здоров'я 2018» (21 грудня 2018 р., Київ, Україна); Засідання товариства ортопедів-травматологів м. Вінниця та області (24.11.2017 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання хірургії верхньої кінцівки, артроскопії та спортивної травми» (24-25 травня 2018 р., Львів, Україна); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення та перспективи клінічної неврології», (Київ 27.09.2018); Засідання товариства ортопедів-травматологів м. Харків та області (24.11.2018 р.); XVIII з'їзд ортопедів-травматологів України (09-11 жовтня 2019 р., Івано-Франківськ, Україна); EBJS 2019 – 38 Annual meeting of the European Bone and Joint Infection Society, Antwerpen 12.09.2019; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання травматології та остеосинтезу», (Вінниця 18.04.2019); 6 зимова школа з травматології (15.12.2022 Київ); Наукові читання імені проф. Скляренка Є.Т. (16.12.2022, Київ); Міжнародний симпозіум «Сучасні технології медичного матеріалознавства в онтобіології» (14.09.2022 р., Київ); Науково-практичний семінар «Актуальні проблеми лікування бойової травми кінцівок» (29.07.2022, Київ); EBJS 2023 – 42 Annual meeting of the European Bone and Joint Infection Society, Bazel 09.11.2023.

Публікації

1. Грицай МП, Печерський АГ, Ліненко ОМ, Колов ГБ, Цокало ВМ, Гордій АС. Лікування сегментарних дефектів стегнової кістки у хворих на хронічний післятравматичний остеомієліт із застосуванням апаратів зовнішньої фіксації. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2009;3:7-12. http://library.zsmu.edu.ua/cgi/irbis64r_14/cgiirbis_64.exe

2. Gritsay M, Linenko O, Bilous D, Gordii A, Kolov G. Arthrodesis of the septic ankle joint. Orthopaedic Proceedings. 2011;93B(3):30-32. https://boneandjoint.org.uk/article/10.1302/0301-20X.93BSUPP_III.0930324c
3. Грицай МП, Колов ГБ. Клінічні аспекти біоплівкової інфекції в травматології та ортопедії. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). Літопис травматології та ортопедії. 2013;1-2:173-178. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lto_2013_1-2_44
4. Moshynets OV, Rymar S, Liutko O, Oserjanskaja N, Kolov G, et al. Perspectives of epidemiological control of the MRSA subpopulations in hospital patients with sepsis via molecular detection, genetic analysis and following typing of methicilin resistance-carrying mobile genetic elements SCCmec in Ukraine. EPMA Journal. 2014;10. <https://link.springer.com/article/10.1186/1878-5085-5-S1-A132>
5. Грицай МП, Цокало ВМ, Колов ГБ, Аршулік МА. Септичні ускладнення після хірургічного лікування переломів кісток гомілки. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2015; 2:59-64.
6. Grytsai M, Kolov G, Linenko O, Tsokalo V, Hordi A. Septic nonunion after osteosynthesis of long bones: causes and treatment tactics. Orthopaedic Proceedings. 2015;10. https://boneandjoint.org.uk/Article/10.1302/1358-92X.97BSUPP_16.EBJIS2015-005
7. Grytsai M, Kolov G, Linenko O, Tsokalo V, Hordi A. Bone defect treatment tactics in cases of infection following osteosynthesis. Orthopaedic Proceedings. 2015;16. https://boneandjoint.org.uk/article/10.1302/1358992X.97BSUPP_16.EBJIS2015-011
8. Грицай МП, Колов ГБ, Цокало ВМ. Інфекційні ускладнення після накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу. Здоров'я України. 2016;4:36-38. <https://health-ua.com/article/6691-nfektcjn-uskladnennya-pslya-nakstkovogo-ta-vnutrshnokstkovogo-osteosintezu>

9. Григоровський ВВ, Грицай МП, Колов ГБ, Цокало ВМ, Григоровська АВ. Морфологічні показники стану тканин, прилеглих до металевих пластин, за інфекційних ускладнень остеосинтезу, частота виникнення та кореляційні залежності. Вісник травматології, ортопедії та протезування. 2016;2:17-24. http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/visnik-ortopediji-travmatologiji-ta-protezuвання/visnik-ortope
10. Магомедов С, Поліщук ЛВ, Кузуб ТА, Колов ГБ, Гордій АС. Метаболізм сполучної тканини у хворих із гнійними ускладненнями після остеосинтезу відламків довгих кісток. Травма. 2016;17(1):111-115. <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-soedinitelnoy-tkani-u-bolnyh-s-gnoynymi-oslozhneniyami-posle-osteosinteza-otlomkov-dlinnyh-kostey>
11. Дехтяренко НО, Грицай МП, Колов ГБ, Печерський АГ. Імунологічні аспекти інфекційних ускладнень у хворих після остеосинтезу довгих кісток. 2016;1:15-20. http://medlib.dp.gov.ua/jirbis2/images/fond_publications/visnik-ortopediji-avmatologiji-ta-protezuвання/visnik-ortopediji-travmatologiji-ta-protezuвання_2016_1.pdf
12. Колов ГБ, Грицай МП. Залежності перебігу інфекційного процесу у хворих з дефектами кісткової тканини після застосування фіксаторів для остеосинтезу на нижній кінцівці. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2017;3-4:5-16.
13. Лютко ОБ, Колов ГБ, Митякіна Ю. Визначення спрямованості антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні хворих з інфекційними ускладненнями остеосинтезу. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2017;1-2:25-36. http://nbuv.gov.ua/UJRN/pto_2017_1-2_5
14. Лютко ОБ, Колов ГБ, Печерський АГ. Мікробіологічні особливості перебігу інфекційного процесу після остеосинтезу у людей похилого віку. Літопис травматології та ортопедії. 2017;1-2:58-61.

https://drive.google.com/file/d/1_5g_N3rbaKK9DCLgUIr7Nt0-r88Umtpm/view

15. Дехтяренко НО, Грицай МП, Колов ГБ. Принципи імунокорекції у хворих з інфекційними ускладненнями остеосинтезу довгих кісток. *Family Medicine*. 2017;1:87-88. <http://family-medicine.com.ua/2412-8708/index>
16. Колов ГБ, Грицай МП. Фактори ризику інфекційних ускладнень після остеосинтезу переломів довгих кісток кінцівок. *Літопис травматології та ортопедії*. 2018;1-2:105-110. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lto_2018_1-2_28
17. Магомедов С, Кравченко ОМ, Колов ГБ, Шевчук АВ. Прокальцитонін як біохімічний маркер при діагностиці запальних процесів (огляд літератури). *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2018;1:63-67. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Votip_2018_1_12
18. Магомедов С, Грицай МП, Цокало ВМ, Поліщук ЛВ, Колов ГБ, Кузуб ТА. Вираженість біохімічних змін сироватки крові залежно від ступеня трофічних порушень у хворих на посттравматичний остеомієліт гомілки. *Вісн. ортопедії, травматології та протезування*. 2019;4:24-31. [https://tf-g.com.ua/assets/uploads/jornal/journal_votp/2019/4\(103\)2019/pdf-4-103-2019/6.pdf](https://tf-g.com.ua/assets/uploads/jornal/journal_votp/2019/4(103)2019/pdf-4-103-2019/6.pdf).
19. Поляченко ЮВ, Грицай МП, Лютко ОБ, Колов ГБ, Вітрак КВ. Нові можливості в діагностиці імплантат-асоційованої інфекції. *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. 2020;3:4-9. DOI.ORG/10.37647/0132-2486-2020-106-3-4-9
20. Kolov G, Grytsay M, Tsokalo V, Fishchuk L, Rossokha Z. Variants of *il1* (c3954t, rs1143634), *pon1* (c108t, rs705379) genes as prognostic markers of osteomyelitis risk and its complications. *Georgian Medical News*, 2021. <https://europepmc.org/article/med/34628386>
21. Бур'янов ОА, Ярмолук ЮО, Грицай МП, Клапчук ЮВ, Лось ДВ, Омельченко ТМ, Колов ГБ, Деркач СО. Об'єктивізація критеріїв до заміни

методу фіксації при лікуванні переломів у пацієнтів із бойовою травмою кінцівок. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2022;4:74-77.
<https://visnyk.uaot.com.ua/index.php/journal/article/view/130>

22. Грицай МП, Поляченко ЮВ, Цокало ВМ, Колов ГБ, Євлантьєва ТА. Лікувальна тактика при виникненні інфекційних ускладнень у пацієнтів, які отримали бойові поранення опорно-рухової системи (за власним досвідом клініки). Terra Orthopaedica. 2023;1:46-57.
23. Танасієнко ПВ, Колов ГБ. Оцінка впливу критеріїв розвитку інфекції після остеосинтезу. Вісник морської медицини. 2023;99(2):77-84.
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8171309>
24. Танасієнко ПВ, Колов ГБ. Аналіз лікування хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу. Експериментальна та клінічна медицина. 2023;92(2):14-21. <https://doi.org/10.35339/ekm.2023.92.2.tak>
25. Танасієнко ПВ, Колов ГБ. Інфекційні ускладнення накісного остеосинтезу в постраждалих з політравмою. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2023;27(3):402-405. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(3)-08
26. Бур'янов ОА, Ярмолюк ЮА, Деркач СО, Грицай МП, Клапчук ЮВ, Лось ДВ, Омельченко ТМ, Колов ГБ. Критерії прогнозування ризиків у разі заміни зовнішнього фіксатора на внутрішній під час лікування вогнепальних переломів кінцівок. Ортопедія, травматологія та протезування. 2023;1:5-9.
<http://otp-journal.com.ua/article/view/276526/271457>
27. Strafun SS, Kolov GB, Yuriychuk LM, Bohdan SV, Vyderko RV. The course of purulent-necrotic complications at the level of the shoulder. Reports of Vinnytsia National Medical University. 2023;27(4):591-595.
[https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27\(4\)-10](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2023-27(4)-10)

28. Burianov O, Kvasha V, Sobolevskiy Y, Yarmoliuk Y, Klapchuk Y, Los D, Kuprii V, Kolov G. Methodological principles of diagnosis verification and treatment tactics determination in combat limb injuries with bone defects. *Orthopaedics traumatology and prosthetics*. 2024;4:5–13. <https://doi.org/10.15674/0030-5987202345-13>.
29. Колов ГБ. Клініко-нозологічна характеристика інфекційних ускладнень у пацієнтів при переломах верхньої кінцівки *Вісник морської медицини*. 2024;Т.3. - №104.:83-90.
30. Колов ГБ. Клініко-рентгенологічна характеристика пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2024;77(3):79-86. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820874>
31. Колов ГБ. Інфекційні ускладнення після остеосинтезу довгих кісток нижніх кінцівок: клініко-нозологічні аспекти. *Terra Orthopaedica*. 2023;2:24-30. <https://doi.org/10.37647/2786-7595-2024-121-2-24-30>
32. Грицай МП, Колов ГБ, Сабодош ВІ, Видерко РВ, та ін. Основні хірургічні методи заміщення критичних кісткових дефектів великогомілкової кістки. (Огляд літератури). Частина 2. *Terra Orthopaedica*. 2024;2:45-53. <https://doi.org/10.37647/2786-7595-2024-121-2-45-53>
33. Грицай МП, Колов ГБ, Державна установа «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», патентовласник. Інтрамедулярний армований спейсер. Патент України на корисну модель №11309, 10 січня 2017; Бюл. 1.

Об'єм і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена українською мовою на 325 сторінках машинописного тексту та складається із анотації, вступу, аналітичного огляду літератури, 8 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 30 таблицями, 40

рисунками, 6 формулами. Перелік використаних джерел включає 304 посилань, з яких – 84 кирилицею і 220 – латиною.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ДЖЕРЕЛ НАУКОВОЇ ІНФОРМАЦІЇ

На початку XXI століття в зв'язку із інтенсивним розвитком технічного прогресу у світі відмічається значне збільшення травматизму, яке стало однією з найбільш актуальних соціально-економічних та медико-соціальних проблем. Як в Україні, так і у світі багато авторів схиляються до думки про введення в обіг терміну «епідемія травматизму» [9, 23]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серед причин смерті у світовій популяції травматизм займає третє рангове місце, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи та онкологічним захворюванням. Серед людей до 40 років травматизм як причина смерті займає перше місце. Максимальний показник смертності від травми був виявлений у осіб чоловічої статі вікової категорії 15-30 та 31-45 років. Щорічна смертність унаслідок травми у світі перевищує 5 млн. осіб. Слід зауважити, що в результаті ДТП у світі в 2017 році загинуло 1,3 млн. осіб, серед яких 76 % чоловіки (World Health Organization, 2018). Прогнозована смертність до 2030 року перевищить 8,5 млн на рік [67]. Основними причинами цієї клініко-епідеміологічної картини є проблеми у профілактиці травматизму серед країн, що розвиваються, підвищення кількості дорожньо-транспортних пригод серед населення індустріально розвинутих країн та збільшення кількості військових і локальних збройних конфліктів. Ця проблема є надзвичайно актуальною і для України. За даними Державної служби статистики щорічно в нашій країні травмується біля 2 млн. осіб, з яких понад 300 тис. – діти та підлітки. Щорічні економічні витрати держави в результаті травм становлять понад 5,2 млрд. грн [45]. Особливу увагу потрібно приділити дорожньо-транспортному травматизму, оскільки він є причиною смерті 1,35 млн. осіб у світі. Щорічна смертність в Україні в результаті ДТП, загальна кількість яких досягає 200 тисяч, складає близько 5 тисяч осіб, окрім того близько 30 тисяч отримують тілесні ушкодження [23]. За даними Гайко Г.В. та співавт. (2014) серед пошкоджень

опорно-рухової системи до 25 % становлять відкриті переломи, які більше ніж у 64 % випадків супроводжуються ускладненнями, що призводить до обмеження життєдіяльності потерпілих і встановлення інвалідності. Щорічно в Україні більше 20 тис. потерпілих від травм стають інвалідами, з них близько 90 % - особи працездатного віку [13].

Саме тому не припиняється робота з удосконалення способів лікування постраждалих з травматичними ушкодженнями і в першу чергу пацієнтів з переломами кісток. На сьогоднішній день у світі широко впроваджені сучасні методики остеосинтезу, що дають змогу значно скоротити терміни перебування хворого у стаціонарі, тривалість зрощення переломів і можливість забезпечити ранню функцію кінцівки [46]. Внутрішня фіксація переломів зробила революцію в сучасній ортопедо-травматологічній допомозі за останні 50 років. Виконана внутрішня фіксація перелому дозволяє зберегти рухи у суміжних суглобах, забезпечує належну стабільність для полегшення зростання перелому, дозволяє функціональну реабілітацію пацієнта без обмежень, що характерні для тривалої імобілізації [91]. Однак, незважаючи на всі переваги сучасного остеосинтезу, інфекційні ускладнення є постійним супутником даного процесу. Діагностика та лікування післяопераційних інфекцій часто мають складний перебіг, що призводить до додаткових операцій і тривалої терапії антибіотиками та вимагають мультидисциплінарного підходу (наприклад, ортопеда-травматолога, епідеміолога та клінічного фармацевта) [250].

Ще одним досить важливим фактором є економічні втрати від інфекційних ускладнень після остеосинтезу. За даними Rupp M., et al. (2020) витрати через інфекційні ускладнення остеосинтезу величезні, та у 6,5-8 разів вищими ніж у пацієнтів з остеосинтезом без інфекції. Автори вказують, що незважаючи на адекватне лікування, клінічні та функціональні результати часто залишаються поганими, з високим рівнем інвалідності та неможливістю повернутися до попередньої роботи [264].

При аналізі літературних джерел, власного матеріалу та сучасних метааналізів, що стосуються інфекційних ускладнень остеосинтезу, ми прийшли до висновку, що всі ці випадки пов'язані з переломами кісток та, в подальшому, оперативним лікуванням – як після травм, так і після ортопедичних корекцій. Тому доцільно погодитись із загально визначеною термінологією, яка охоплює декілька можливих патологічних станів – FRI (FRI - Fracture-related infection) – Інфекція, пов'язана з переломом – найбільш застосований термін в сучасній іноземній літературі [124].

Ще зовсім недавно у світі точилась наукова дискусія щодо термінології післяопераційних інфекційних ускладнень після остеосинтезу. Такі терміни, як інфекція після фіксації перелому, інфекція місця операції та септичне незрощення (або псевдоартроз) часто використовувалися як синоніми, але без чітких критеріїв визначення сутності. Плутанина з термінологією в багатьох аспектах заважала розвитку дослідницьких зусиль з розв'язання даної проблеми [216]. Тому у 2018 році було визначено термін «інфекція, пов'язана з переломом» (FRI). Цей термін був розроблений консенсусною групою, до якої входили AO Foundation, Orthopedic Trauma Association, PRO IMPLANT Foundation, and European Bone and Joint Infection Society [220]. У 2018 році організації, зокрема Європейське товариство інфекцій кісток і суглобів та Асоціація з вивчення внутрішньої фіксації, працювали разом, щоб досягти консенсусу щодо FRI, та стандартизувати клінічні звіти і покращити якість опублікованої літератури [157, 217].

Інфекція, пов'язана з переломом (FRI), є важким ускладненням після травми кістки, що призводить до рецидивів захворювання у 6–9 % та ампутації ураженої кінцівки у 3–5 %. Але в деяких випадках цей стан становить значну діагностичну проблему. Існує спектр клінічних проявів FRI, і диференціювати їх від інших патологічних станів може бути важко. Наприклад, деякі автори зазначають, що класичні клінічні симптоми інфекції у ранньому післяопераційному періоді – біль, почервоніння, локальна температура або набряк, збігаються з ознаками нормального загоєння перелому. За переконанням

більшості дослідників такі клінічні прояви, як незрошення перелому або постійний біль, можуть бути пов'язані як з інфекційними, так і з неінфекційними проблемами. Тому різноманітність проявів FRI, до цього часу, є перешкодою встановлення єдиних діагностичних дій. Крім того, відсутність чітких діагностичних протоколів, призвело до невизначеності, в деяких випадках, та прогресуванню інфекції [157].

Консенсусна група розробила діагностичні критерії, що характеризують інфекцію області перелому. До них були віднесені:

Підтверджуючі критерії для діагностики інфекції пов'язаної з переломом (FRI):

1. Фістула, або рана які контактують з кісткою або імплантатом.
2. Виділення з рани або наявність гною під час операції.
3. Збудник, ідентифікований шляхом посіву принаймні з двох окремих зразків тканин, або з поверхні імплантату (включаючи рідину при сонікації – рідина при обробці імпланту ультразвуком), взятих під час оперативного втручання.
4. Наявність мікроорганізмів у глибоких тканинах, взятих під час оперативного втручання, підтверджена гістопатологічним дослідженням із застосуванням специфічних методів фарбування на бактерії або гриби.

Орієнтовні критерії для діагностики інфекції пов'язаної з переломом (FRI):

1. Клінічні ознаки – будь-яка з: біль (без навантаження, посилюється з часом, виникає періодично), місцеве почервоніння, місцевий набряк, підвищення місцевої температури, лихоманка (одноразове вимірювання температури ротової порожнини $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$).
2. Радіологічні ознаки – будь-яка з: лізис кістки (у місці перелому, навколо імплантату), розхитування імплантату, секвестрація (виникає з часом), порушення прогресування загоєння кістки (тобто незрошення), наявність

періостальних кісткових утворень (наприклад, у місцях поруч з місцем перелому або у ділянці консолидації перелому).

3. Патогенний мікроорганізм – ідентифікований шляхом посіву з однієї глибокої тканини/поверхні імплантату (включаючи рідину при сонікації), взятої під час оперативного втручання.
4. Підвищені сироваткові маркери запалення: при травмі опорно-рухового апарату, їх слід інтерпретувати з обережністю. Вони включаються як сугестивні ознаки у разі вторинного підвищення (після початкового зниження) або постійного підвищення протягом певного періоду часу, а також після виключення інших інфекційних вогнищ або запальних процесів: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), кількість лейкоцитів (WBC), С-реактивний білок (СРБ).
5. Постійні, або новоутворені виділення з рани після перших кількох днів з моменту операції, без вагомого альтернативного пояснення.
6. Новий випіт у суглобах у пацієнтів з переломами. FRI може проявлятися як суміжний септичний артрит (у випадках коли матеріал імплантату проникає в капсулу суглоба, наприклад, стегновий цвях), або при внутрішньосуглобових переломах [220].

Клінічні ознаки, які використовуються для визначення FRI, були проаналізовані в 2 останніх систематичних оглядах. У першому огляді автори навели визначення, які використовуються в науковій літературі для опису інфекційних ускладнень після внутрішньої фіксації переломів [213]. У другому огляді, який ґрунтується на значному періоді спостереження (з 1990 по 2017 рр.), надано перелік доступних діагностичних критеріїв, класифікацій, протоколів лікування та оцінки результатів, пов'язаних з коморбідністю [100]. Обидва огляди описують велику різноманітність клінічних ознак, причому єдиними двома беззаперечними остаточними критеріями визначено – нориця або існуюча рана. Це відповідало висновку консенсусної зустрічі щодо FRI: наявність фістули, або рани (що контактують з кісткою або імплантом) та/або наявність інфікованих тканин під час операції, вважаються патогномонічними і є

підтверджуючими клінічними ознаками для діагностики інфекції пов'язаної з переломом [220].

Протягом останніх кількох десятиліть зростає усвідомлення того факту, що опубліковані визначення FRI різняться. Очевидною причиною є складність питання. Подібно до перипротезної інфекції, FRI може проявлятися в широкому спектрі клінічних сценаріїв. Однак для FRI існують не тільки численні анатомічні локалізації, але також численні варіанти переломів, різні ступені пошкодження м'яких тканин, різні варіанти лікування цих переломів, а також, різні стани пацієнта (наприклад політравма), що робить включення всіх пацієнтів з інфекцією в одне визначення неможливим [177]. Виконання масштабних досліджень, в яких проводиться аналіз великих груп травмованих, врахування можливих факторів розвитку FRI, призведе до можливості уніфікації діагнозу. В даний час дефіцит наукових доказів щодо концепцій діагностики та лікування, виключає розробку визначення FRI, яке базується на обґрунтованих доказах [161].

Існує кілька класифікацій, описаних у літературі, які поділяють FRI на окремі групи, такі як: гострі та хронічні інфекції або ранні, відстрочені та пізні [20]. Одним із ключових питань, що обговорюється сьогодні: чи має бути єдине визначення для FRI, чи визначення має бути розділене на окремі визначення для кожної класифікації (наприклад, гостра та хронічна інфекція)? Багато авторів, все ж таки, висловлюють одностайне рішення про те, що має бути лише одне єдине визначення для спрощення використання в повсякденній практиці [94, 105, 135]. Але існуючі класифікації ґрунтуються, переважно, на термінах розвитку інфекції. Ці часові вікна наводять без певних наукових доказів та, часто, початкові прояви інфекції завуальовані й не можуть бути визначені як FRI (наприклад, час після травми або час після остеосинтезу, або час від появи симптомів), тому є дещо довільними (наприклад, 6 тижнів перехід гострої інфекції в хронічну). Усі ці факти створюють серйозні проблеми не тільки у формуванні єдиної думки щодо визначення FRI, але й щодо етіопатогенезу захворювання [147].

А чи може інфекція після перелому розвинутих без оперативного втручання? Може, але ці відсотки після закритих переломів незначні, а після відкритих до 20, про що вказують літературні джерела минулого століття, коли остеосинтез започатковувався. Тобто частину FRI можна впевнено пов'язати з проведеним втручанням з приводу перелому. Тому окремою проблемою у всьому світі визначається інфекція області хірургічного втручання – IOXB (SSI в іноземній літературі). У всіх галузях хірургії цій проблемі присвячено досить велика кількість публікацій, особливо в імплантології.

Отже, для характеристики інфекції після оперативного втручання з остеосинтезу необхідно розуміння локалізації збудника. В місці хірургічного доступу, перелому чи виключно на поверні імпланту [39]. Деякі автори щодо інфекції області хірургічного втручання, розрізняють інфекції поверхневого розрізу та інфекції органів чи просторів [50, 279]. Глибину бактеріальної колонізації можна оцінити лише за зразками тканини, взятими у відповідному локусі. Це означає, що поверхневі мазки більше не прийнятні для діагностики, і кожну рану необхідно відкрити для взяття відповідних зразків [293]. Тобто, для діагностики FRI, в деяких випадках, за даними літератури, хірург має провести окреме втручання з оголенням імплантату та місця перелому. Якщо посів позитивний, це означає глибоку інфекцію. Більше того, у клінічних дослідженнях щодо FRI ці терміни (наприклад, поверхневий і глибокий) часто використовуються неточно або невідповідно, що ускладнює порівняння літератури [297].

Коли мова йде про інфекцію пов'язану з переломом – позитивне мікробіологічне дослідження та запальні зміни в самій кістці – доведено, можна впевнено говорити про наявність остеомієліту. Тобто FRI та/або IOXB призвела до травматичного остеомієліту. Як правило, це хронічний інфекційний процес, який може значно погіршити прогноз захворювання. Цій проблемі присвячено безліч публікацій та існує велика кількість класифікацій, які досить детальні, і не використовуються у широкій практиці. Загальноприйнятою класифікацією,

найбільш зручною для практичної характеристики посттравматичного остеомієліту є анатомічна класифікація Cierny-Mader [60].

В ній остеомієліт поділений на 4 варіанти ураження структур кістки – А – медулярний, Б – поверхневий, С – локалізований та Д – дифузний.

Тобто, на сьогоднішній день, в дослідженнях, що стосуються прогностичної цінності системних або місцевих клінічних ознак інфекції для FRI, немає регламентованих даних щодо глибини проникнення інфекційного агенту. Однак визначено, що наявність ІОХВ можуть вказувати клінічні ознаки, що включають: місцеве почервоніння, набряк, підвищення місцевої температури, лихоманку ($\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) або виділення з рани у перші кілька днів після операції. Таким чином, ці ознаки були розцінені як сугестивні клінічні ознаки. Важливо розуміти, що ці критерії не є патогномонічними і тому повинні спонукати лікаря до подальшого дослідження з метою визначення FRI [163].

Найчастіше в ортопедичній хірургії користуються сироватковими маркерами запалення, якими є: кількість лейкоцитів (LC), С-реактивний білок (СРБ) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [273]. Лейкоцити, а точніше нейтрофіли, є першими імунними клітинами, які швидко переходять з кровотоку до місць інфекції та діють як основні фагоцити. Кількість лейкоцитів і нейтрофілів можна виміряти в крові, тому їх рутинно використовують як засіб спостереження за післяопераційною інфекцією. Хоча збільшення параметрів вище норми може бути ознакою інфекції, їх кількість також збільшуватиметься за наявності інших причин пошкодження клітин, таких як: травма, хірургічне втручання, стерильне запалення, системні запальні захворювання та злоякісні пухлини [185].

Відомо, що рівень СРБ підвищується у відповідь на різні подразники, а саме – інфекція, пошкодження тканин, гострий коронарний синдром і алергія. Функції СРБ включають розпізнавання мікробних патогенів, активацію шляху комплементу та фагоцитоз лейкоцитів. У пацієнтів з переломами рівень СРБ підвищується до максимуму на другий день, а потім повертається до норми через

2 тижні. Інші білки гострої фази (зокрема фібриноген, гаптоглобін, прокальцитонін і церулоплазмін) та імуноглобуліни (головним чином IgM) викликають зменшення негативного поверхневого заряду еритроцитів з подальшим посиленням аглютинації. Таким чином, інфекція призводить до збільшення відносної маси еритроцитів, що виражається підвищеною ШОЕ. Значення ШОЕ досягають піку на 7–11-й день після операції на кістках та поступово знижуються до 6-го тижня [191, 221]. Підвищення всіх трьох маркерів запалення (лейкоцитів, ШОЕ та С-реактивний білок), може спостерігатися у пацієнтів з травмами, через системну запальну відповідь, післяопераційне пошкодження тканин і хірургічні інфекції. Van den Kieboom J. et al. (2018) у своєму дослідженні оцінили діагностичну цінність сироваткових запальних маркерів лейкоцитів, ШОЕ та С-реактивного білка при підозрі на хронічний/пізній початок FRI. СРБ виявився найкориснішим сироватковим запальним маркером із чутливістю від 60,0 % до 100 % і специфічністю від 34,3 % до 85,7 % (граничні значення коливалися від 5,0 до 10,0 мг/л) [285].

Мета-аналіз об'єднаних результатів показав обмежену діагностичну цінність усіх 3 маркерів окремо. З цих причин проаналізованих сироваткових запальних маркерів (СРБ, ЛК та ШОЕ) недостатньо для підтвердження або виключення наявності хронічного/пізнього початку FRI. Іншою проблемою, яка ускладнювала аналіз наявних даних, було те, що використовувалися різні вимірювальні прилади, лабораторні протоколи та/або порогові значення [288]. Необхідна обережність при інтерпретації результатів сироваткових запальних маркерів у повсякденній клінічній практиці, їх слід розглядати лише як можливий критерій для FRI. Майбутні дослідження з використанням чіткого визначення FRI та стандартизованих лабораторних протоколів вимагатимуть оцінки значень сироваткових запальних маркерів і оцінки їх спільного впливу для діагностики FRI [59, 233].

Велике значення має інструментальна візуалізація інфекції пов'язаної з переломом. Hellebrekers P., et al. (2019) вказують, що існує 3 покази для запиту на додаткову діагностичну візуалізацію у пацієнтів з підозрою на FRI:

1. Сумнів щодо наявності чи відсутності FRI.
2. Для візуалізації анатомічних деталей захворювання – його поширення, наявність рентгенологічних змін, набряків, абсцесів, для планування хірургічного втручання.
3. Для встановлення ступеня загоєння перелому та стабільності імплантату [164].

З цією метою клініцист має на вибір кілька методів візуалізації. Залежно від місцевих переваг і доступності, ці методи найчастіше включають УЗД, звичайну рентгенографію, комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну томографію (МРТ), 3-фазне сканування кісток (BS), фтордезоксиглюкозно-позитронно-емісійну томографію (FDG-PET) і лейкоцитарну (WBC) сцинтиграфію. Діагностична ефективність цих методів визначена за останні роки, що ускладнює порівняння історичних даних із поточною практикою [150]. Хоча чіткої регламентації щодо специфічності при остеомієліті або імплант асоційованій інфекції не існує, що вимагає подальших досліджень та уточнень. Рентгенографія – це легкодоступний метод, дешевий, швидко виконується та має низьке радіаційне опромінення, і є базовою інформацією щодо рентгенологічних проявів інфекції, а також цілісності й стабільності будь-якого ортопедичного імпланту [156].

Комп'ютерна томографія може бути виконана, якщо потрібна додаткова інформація, і вона краще виявляє наявність секвестрів і кісткових порожнин. Однак цей метод супроводжується значним радіаційним навантаженням та низькою дискримінаційною здатністю для FRI (чутливість 47 % і специфічність 60 %) [117]. Загальноприйнятими рентгенологічними знахідками є нестабільність імпланту, лізис кістки, неспроможність загоєння кістки (незрошення), секвестрація та утворення періостальної реакції кістки [271].

МРТ є дуже корисним методом для візуалізації патології м'яких тканин. Він також надчутливий для виявлення морфологічних змін кісток, що робить його особливо корисним для картографування конкретних хірургічних деталей, таких як: ступінь ураження кісток і м'яких тканин та наявність секвестрів,

запливів, синусових шляхів і/або абсцесів. Однак, у деяких випадках важко відрізнити зміни внаслідок інфекції, запалення та нормального загоєння тканин, а розсіювання від металевих імплантатів може затьмарювати певні деталі зображення, незважаючи на методи зменшення металевих артефактів. Повідомляється, що чутливість і специфічність МРТ для виявлення FRI становить від 82 % до 100 % і від 43 % до 60 % відповідно [241].

На сьогоднішній день радіоізотопна візуалізація FRI в основному включає сцинтиграфію кісток (BS), сканування лейкоцитів (LS), позитронно-емісійну томографію (PET) і термоядерну томографію (SPECT/CT, PET/CT та PET/MRI). Останнім часом важливим доповненням є можливість гібридної візуалізації (КТ [SPECT]/КТ, PET/КТ, PET/MPT), що дозволяє отримати кращі анатомічні деталі. Чутливість BS висока (89 %–100 %), але його специфічність настільки низька (0 %–10 %), що BS не рекомендується при дослідженні FRI [226]. Повідомляється, що чутливість і специфічність сцинтиграфії лейкоцитів для діагностики FRI становить 79–100 %. Основною перевагою сцинтиграфії лейкоцитів є те, що на її точність не впливають нещодавні операції. Однак ця техніка є трудомісткою та займає багато часу, і менш точна для осьового скелета. FDG-PET дещо менш точний порівняно зі сцинтиграфією лейкоцитів, але все ж придатний для діагностики FRI. Ця методика заснована на споживанні глюкози як джерела енергії активованими лейкоцитами, моноцитами, лімфоцитами, макрофагами і гігантськими клітинами при інфекційних захворюваннях. Перевага FDG-PET полягає в тому, що він вимагає лише одного сканування на відміну від 2 часових точок візуалізації для сцинтиграфії WBC (відповідно, 3–4 та 20–24 години після повторного введення мічених WBC). Однак, FDG-PET не слід використовувати для виявлення FRI протягом 1 місяця після операції. Чутливість і специфічність FDG-PET/CT для виявлення FRI становить від 65 % до 94 % і від 76 % до 100 % відповідно [183].

Grunert M., et al. (2022) вважає, що кожен варіант медичної візуалізації при FRI має як переваги, так і недоліки, і наразі бракує доказів того, що один метод є кращим за інший. Тому в даний час рентгенологічні ознаки можна розглядати

лише як сугестивний критерій для FRI. Хоча ядерна візуалізація має вищу діагностичну точність, вона все ще не є остаточним тестом для встановлення діагнозу FRI, отже, ці діагностичні методи також можна включити лише до консенсусного визначення FRI у якості визначального критерію [157].

Мікробіологічне дослідження має ключову роль у діагностиці імплант-асоційованої інфекції. Культура різних патогенів принаймні з 2 окремих зразків глибокої тканини/імплантату вважається підтверджуючим критерієм FRI. Чутливість виявлених збудників до антибіотиків буде керувати вибором антимікробного лікування. Мікроорганізми, що викликають хронічні інфекції навколо імплантатів, часто є шкірними сапрофітами, тому подібні до тих, які можуть заражати зразки під час відбору проб або обробки у мікробіологічній лабораторії. Крім того, патогени можуть бути присутніми в невеликій кількості, або – перебувати в режимі повільного росту в біоплівці. Оскільки хибнопозитивні або хибнонегативні результати можуть призвести до помилкових рішень щодо лікування, методи відбору зразків і культивування повинні бути прискіпливими [149]. Хірургічні протоколи відбору зразків були попередньо перевірені для діагностики перипротезної інфекції, а потім застосовані до FRI [281]. Перед дослідженням потрібно уникати призначення усіх передопераційних антибіотиків, де це можливо, протягом принаймні 2 тижнів. Невеликі та ретроспективні дослідження, пов'язані з діагностикою перипротезної інфекції, показали, що разова доза антибіотика перед розрізом шкіри не впливає на чутливість зразків та відсутній ризик того, що ріст організмів у лабораторії може бути пригнічений у присутності антибіотиків [286].

Грицай М.П. і спів. (2012) рекомендує відібрати 5 або більше глибоких зразків тканини або рідини, в ідеалі з межі імплантат–кістка. Щоб уникнути перехресного зараження, рекомендується звести до мінімуму маніпуляції з цільовою зоною під час цієї процедури («техніка без дотику») і використовувати окремі хірургічні інструменти, які не використовувалися, для кожного отриманого зразка. З цією метою доцільно зібрати простий набір хірургічних

інструментів для взяття аналізу, а не використовувати стандартні тампони з пробірок для контакту з патологічними тканинами [20]. Слід уникати поверхневих проб, зразків шкіри або норицевого ходу, оскільки вони можуть призвести до росту колонізуючих мікроорганізмів без прогностичного значення щодо збудника FRI. Застосування набору для взяття зразків тканини показало, що мікробіологічна ідентифікація значно покращується та зростає достовірність виявлення етіологічного чинника FRI [171]. He SY, et al. (2023) вказують, що, у випадку високовірулентних збудників (наприклад, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, β -гемолітичних стрептококів) навіть один позитивний зразок повинен викликати серйозну підозру на інфекцію [161].

Посіви мазків мають низьку чутливість і високий ризик контамінації. Тому слід віддавати перевагу культурам тканин. Гомогенізація вважається кращим методом обробки зразків тканин. Методи полегшення руйнування біоплівки включають завихрення, ультразвукову обробку або обробку бісерним млином. Обробка ультразвуком відокремлює вкриті біоплівкою бактерії від імплантату. Цей процес називається сонікація. Onsea J., et al. (2018) опублікували систематичний огляд діагностичної цінності тканин і зразків рідини після обробки ультразвуком для діагностики FRI. Автори дійшли висновку – незважаючи на те, що ультразвукова культура рідини не є кращою за культуру тканини в діагностиці FRI, вона може бути корисним доповненням поряд із звичайними культурами, особливо у пацієнтів, які попередньо отримували антибіотики [242]. У недавньому дослідженні Dudareva M., et al. (2021) довели, що культури тканин є більш чутливими та можуть бути більш специфічними, ніж рідина після ультразвукової обробки, для діагностики інфекцій, пов'язаних з ортопедичними імплантатами. Незважаючи на те, що обробка ультразвуком імплантата для виготовлення матеріалу є корисним доповненням до звичайної культури тканин, вона включена в нещодавно опубліковане консенсусне визначення, як та що має додаткову цінність у діагностиці FRI. Тому, на переконання багатьох дослідників, роботу щодо визначення цінності сонікації необхідно продовжувати [130].

Оскільки мікроорганізми можуть існувати в режимі повільного росту та невеликих кількостях, корисними для детекції є збагачувальні середовища. Бульйони для збагачення можна пересіяти, якщо вони помутніли або через певний період часу. Це може зайняти до 14 днів для виявлення патогенів, що повільно ростуть (наприклад, *Cutibacterium acnes*). Локалізований ріст і низька кількість мікроорганізмів можуть призвести до помилок у відборі тканин і неминучої частки культурально-негативних зразків. Таким чином, поточні рекомендації стверджують, що бажано, під час операції, окремими інструментами, слід взяти п'ять або більше глибоких зразків тканини з місць навколо перелому та поруч із імплантатами. Крім того, зразки тканин демонструють найбільшу точність при інокуляції у флакони для посіву крові. Бактеріальний посів з нориць не рекомендується, оскільки контамінація сапрофітною мікрофлорою шкіри є поширеною [117]. Щоб уникнути хибнонегативних результатів посіву, антимікробну терапію слід припинити принаймні за 2 тижні до забору матеріалу. Крім того, антибіотики слід вводити відразу після взяття зразка при підозрі на інфекцію [5].

Пункція кісткової тканини та біопсія кісткової тканини, хоча й важливі в інших клінічних інфекційних сценаріях, не виявляються корисними при FRI. Пункцію кістковою голкою в основному використовують у педіатричній практиці та вертебральному остеомієліті, але не досліджували у FRI [91]. Закрита пункційна біопсія кістки під контролем зображення не досліджувалася спеціально для діагностики FRI, але використання аспірації кістковою голкою або закритої біопсії кістковою голкою при FRI не рекомендується. Було показано, що закриті біопсійні культури кісток при хронічному остеомієліті мають низьку інформативність, а для забору зразків глибоких тканин необхідне хірургічне втручання [85].

Деякі автори вказують, що у разі появи лихоманки (одноразове вимірювання температури в ротовій порожнині $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$) необхідно провести посів крові. У випадках хронічного/пізнього початку інфекційних ускладнень у пацієнтів з політравмою гемокультури демонструють низький рівень

продуктивності, особливо в порівнянні з культурами тканин, оскільки в деяких з цих випадків це пов'язано з бактеріємією [73].

Masters EA, et al. (2019), вказують, що для покращення діагностики імплант-асоційованої інфекції необхідно оптимізувати робочі процедури мікробіологічної лабораторії для обробки зразків з FRI. Розроблені ними етапи такі:

1. Визнання того, що це зразки, пов'язані з глибокими імплантатами, і, отже, обробка кожного зразка повинна проводитись окремо (без об'єднання зразків);
2. Розгляд методів руйнування потенційної біоплівки;
3. Культивування з використанням відповідних середовищ для збагачення (наприклад, флакони з гемокультурою), протягом достатнього часу;
4. Повна ідентифікація та широка антибіотикограма для кожного мікроорганізму, щоб полегшити диференціацію штамів і розробити кілька варіантів антимікробного лікування [199].

Рідину після обробки ультразвуком фіксаторів (наприклад, пластин, інтрамедулярних цвяхів) або кортикальної кістки вважають за окремі зразки. Напівкількісна гранична точка для кількості колонієутворюючих одиниць допомагає відрізнити інфекцію від контамінації у діагностиці імплант-асоційованої інфекції [253]. У своєму дослідженні Sliepen J., et al. (2021) повідомляють, що ультразвукова рідинна культура є більш чутливою, ніж культура тканини, якщо антимікробні засоби припиняються протягом 14 днів до операції [271]. У недавньому систематичному огляді було, навіть, проаналізовано порівняння цінності сонікації з гістологічним дослідженням періімплантних тканин, для діагностики FRI [100]. Metsemakers WJ., et al. (2018) наголошують, що саме оптимізація і дотримання суворого та чіткого протоколу взяття зразків тканини та лабораторних матеріалів має прогностичне значення і впливає на віддалений результат лікування інфекції навколо імпланту [216].

Великі перспективи у ранній діагностиці FRI надають дослідженням у галузі молекулярної біології. Одним з провідних методів молекулярної біології, що з успіхом використовується у діагностиці імплантасоційованої інфекції є метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [258]. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) — це метод, який можна використовувати для ампліфікації бактеріальної ДНК. У минулому ампліфіковані продукти ПЛР виявляли за допомогою електрофорезу в агарозному гелі (ПЛР на основі гелю). За останні кілька років більшість ПЛР-тестів на основі гелю було замінено на ПЛР у реальному часі [219]. Перевагою ПЛР у реальному часі є швидкість і менша схильність до перехресного зараження, оскільки вона виконується в закритій системі. Повідомляється, що молекулярні методи, виконані на тканині, синовіальній рідині або ультразвуковій рідині, можуть надати цінну додаткову інформацію в діагностиці перипротезної інфекції, але в FRI докази менш чіткі [235]. У систематичному огляді Omar M, et al. (2016) вивчалася діагностична цінність методів ПЛР для FRI. Було включено два дослідження: перше дослідження показало, що ПЛР 16S рибосомної РНК мазків з глибокої рани поступається стандартним культурам тканин. На жаль, це спостереження має обмежену цінність, оскільки мазки з глибоких тканин не є стандартом діагностики, оскільки вони недостатньо репрезентують патогени в кістці. Інше дослідження було зосереджено на перевірці мультиплексної ПЛР на ультразвуковій рідині. Було виявлено, що продуктивність ПЛР із ультразвуковою рідиною для діагностики FRI була порівнянна з тестами культури тканин. Також, автори наголошують, що, докази діагностичної цінності молекулярних методів для FRI є дефіцитними та базуються на невеликих дослідженнях. Його користь для діагностики FRI ще не повністю встановлена, тому необхідні подальші дослідження та вдосконалення діагностичних характеристик [240].

Ще одним досить цікавим методом для ранньої діагностики імплантасоційованої інфекції є гістопатологічні дослідження. Як і в ситуації з молекулярними методами піонерами у цій області є спеціалісти з перипротезної

інфекції. При перипротезній інфекції наявність ≥ 5 поліморфноядерних нейтрофілів на поле високої потужності (PMN/HPF) у 5 полях високої потужності, що спостерігаються під час гістологічного аналізу перипротезної тканини при збільшенні $\times 400$, вважається важливим інтраопераційним критерієм для встановлення наявності перипротезної інфекції [281]. У консенсусному визначенні FRI присутність видимих мікроорганізмів у зразках глибоких тканин із застосуванням специфічних методів фарбування на бактерії та гриби вважається підтверджувальною ознакою FRI [218]. Докази гістопатологічного дослідження зразків тканин для FRI також були переглянуті, і як здається, є недостатньо доведеною областю [100]. Однак, нещодавно було опубліковано дослідження щодо значення кількісної гістопатології для діагностики хронічного чи пізнього початку FRI. У цьому дослідженні з метою підтвердження або виключення інфекції використовувався новий бімодальний підхід. Повна відсутність інфекції мала дуже високу кореляцію з асептичним незрощенням (специфічність 98 %, позитивна прогностична цінність 98 %). З іншого боку, наявність >5 PMN/HPF (поліморфноядерних нейтрофілів) завжди була пов'язана з інфекцією (специфічність 100 %; позитивне прогностичне значення 100 %). А поєднання клінічних ознак, ≥ 2 мікробіологічних культур і бімодального гістопатологічного аналізу підвищує діагностичну точність у 96,8 % випадків. Тому автори дослідження рекомендують ці критерії в якості остаточних для інфекції при хронічному/пізньому початку FRI (наприклад, незрощення перелому) [224].

Morgenstern M., et. al. (2018) вказують, що гістопатологічне підтвердження присутності мікроорганізмів за допомогою специфічних методів фарбування зразків глибоких тканин є підтверджувальною ознакою FRI. Значення гістопатологічних критеріїв, пов'язаних із гострими запальними клітинними інфільтратами (відсутність PMN порівняно з >5 PMN/HPF), тепер також встановлено для хронічних випадків та випадків із пізнім початком (тобто незрощення переломів), і тому їх слід включити до консенсусного визначення FRI, як підтверджуючий критерій [226].

Група експертів на чолі Metsemakers WJ (2018) також вказують, що на сьогодні доказова база щодо діагностичних критеріїв імплантасоційованої інфекції є недостатньою. Доступна лише невелика кількість досліджень щодо точності сироваткових запальних маркерів, методів візуалізації, взяття зразків тканин і ультразвукової рідини, молекулярної біології та гістопатології. Досліджень валідації значення клінічних параметрів для діагностики цього стану не існує. Відсутність наукових доказів перешкоджає розробці діагностичного алгоритму, який би використовувався як протокол обов'язковий до виконання. Нещодавно опубліковане консенсусне визначення FRI здається адекватним початком і пропонує клініцистам можливість стандартизувати клінічні звіти та покращити якість опублікованої літератури. Це також має призвести до стандартизованого клінічного підходу до діагностичного обстеження пацієнтів із підозрою на FRI [215].

Інфекції після імплантації, пов'язані з біоплівкою (BRII), є катастрофічним ускладненням як планових, так і ургентних ортопедичних операцій і виникають, коли імплантат колонізується бактеріями. Як тільки інфекція колонізує імплантат, утворюється бактеріальне співтовариство, яке називається біоплівкою. Інфекції імплантату, пов'язані з біоплівкою (BRII), є значним тягарем для охорони здоров'я та становлять приблизно 65 % усіх бактеріальних інфекцій [206]. Бактеріальна біоплівка – це колонія бактерій, незворотно закріплена на поверхні імплантату та міститься всередині самостійно виробленої матриці, відомої як позаклітинна полімерна речовина (EPS), що містить переважно полісахариди, ліпіди, білки та позаклітинну ДНК [20]. Біоплівка – це складне тривимірне скупчення мікроорганізмів, які можуть бути одного чи кількох видів, мають власну внутрішню архітектуру та відповідну захисну мембрану для циркуляції поживних речовин [124]. Багато характеристик залежить від зрілості біоплівки, причому однією з найважливіших характеристик біоплівки, є підвищена толерантність бактерій, що входять до її складу, до антимікробних агентів завдяки поєднанню переваг її 3D-структури. Стійкість біоплівки до антибіотиків і механізми толерантності відрізняються залежно від

антимікробного агента, бактеріального штаму та виду, віку і фази розвитку біоплівки та умов її росту [304].

Найпоширенішими бактеріями, відповідальними за утворення бактеріальної біоплівки, є грампозитивні види стафілококів, а саме *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) і коагулазонегативні стафілококи, такі як *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), хоча було виявлено, що численні грампозитивні та грамнегативні організми можуть утворювати біоплівки, а також те, що інфекція може бути спричинена одним організмом або бути полімікробною асоціацією [154]. Типові інфекційні види відрізняються залежно від анатомічної локалізації: наприклад, *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) більш поширена в областях шкіри з більшою концентрацією волосисто-сальних фолікулів, тобто на обличчі, шиї, плечах і спині. Таким чином, *C. acnes* найчастіше зустрічається в ВРП після операції на плечі та хребті. Гострі агресивні інфекції імплантатів часто спричиняються більш вірулентними патогенами, такими як *S. aureus*, а більш мляві хронічні інфекції зазвичай спричиняються сапрофітними бактеріями, які є частиною мікробіому шкіри, такими як *S. epidermidis* та інші [170]. У недавньому дослідженні, з використанням моделі інфікованого імплантату на мишах, було виявлено, що біоплівка створена *S. epidermidis*, пригнічувала інтеграцію кістки на межі імплантату та стимулювала прозапальне середовище, спричиняючи неповну кісткову інтеграцію імплантату, але без агресивного остеолізу, реактивного утворення кісткової тканини або абляції кісткового мозку, що спостерігається у видів *S. aureus* [278]. Цей хронічний в'ялопротікаючий процес утворення біоплівки, з умовно-патогенними сапрофітними бактеріями, часто пропускають або діагностують як асептичне незрощення через відсутність явних клінічних ознак і симптомів, а також, при негативних діагностичних тестах, включаючи культурально-негативні зразки; було повідомлено, що до 42,1 % імплантасоційованих інфекцій є негативними при культуральних дослідженнях [293].

Небезпека утворення біоплівки полягає у тому, що її структура уособлює поєднання вродженої протимікробної резистентності та захисту від інгібуючої дії антибіотиків. Рівень мінімальної інгібуючої концентрації антибіотика на біоплівку повинен бути у декілька разів вище [291]. У результаті антибіотики, що використовувались для лікування, зазвичай присутні в субінгібіторних концентраціях, які, у свою чергу, можуть активно сприяти утворенню біоплівки. Недавнє дослідження продемонструвало вплив субінгібіторних концентрацій азитроміцину на сприяння утворенню біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* з використанням видів, виділених при інфекції великих суглобів [287].

В іншому недавньому дослідженні було продемонстровано, що субінгібуючі концентрації антибіотиків збільшують кількість і загальний вміст білка в позаклітинних везикулах (бактеріальна комунікаційна система, яка містить низку молекул вантажу, включаючи нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди та ферменти, і спостерігалася у кількох грампозитивних видів) у *S. epidermidis*, які викликають модуляцію швидкості клітинного росту та часу клітинного поділу, а також змінюють клітинну адгезію [278].

Як вказує Palmer M P., et al. (2022) значна частина нашого розуміння мікробної біоплівки походить від досліджень *in vitro*, і було використано різноманітні підходи для поглиблення знань про неї. Крім того, клінічні бактеріальні ізоляти дикого типу які ми спостерігаємо у хворих демонструють фенотипові характеристики, що значно відрізняються від типових лабораторних еталонних штамів того самого виду; клінічні зразки, як правило, є активнішими утворювачами біоплівок, а бактерії, виділені після руйнування біоплівок за допомогою обробки ультразвуком, легше утворюють біоплівки, ніж організми, отримані шляхом аспірації суглобової рідини [245].

На сьогоднішній день у світі докладаються великі зусилля для розробки матеріалів і покриттів, які запобігають або сповільнюють адгезію бактерій і, отже, утворення біоплівок. Адгезія бактерій до поверхонь контролюється фізико-хімічними факторами (включаючи хімічний склад поверхні, топографію

та структуру), властивостями бактерій (включаючи бактеріальну гідрофобність, поверхнєве навантаження та розмір клітин) та параметрами навколишнього середовища (включаючи швидкість потоку, температуру та рН). Взаємодія між бактеріями та поверхнею імплантату збалансована між електростатичними силами та силами Ван-дер-Ваальса, і якщо бактерії мають достатньо енергії, щоб подолати енергетичний бар'єр, то вони можуть міцно та незворотно прилипати до поверхні матеріалу [222].

Усі широко використовувані матеріали для ортопедичних імплантів чутливі до колонізації бактеріями, що утворюють біоплівки, включаючи кераміку, кобальт-хром, поліетилен, поліметилметакрилат і титанові сплави. Під час імплантації поверхня імплантату майже повністю та миттєво покривається білковим шаром (включаючи білки позаклітинного матриксу та компоненти імунних білків), і цей процес визначається хімічним складом поверхні матеріалу імплантату [206]. Було досліджено численні поверхнєві фактори, що впливають на адгезію бактерій, включаючи хімічну структуру, шорсткість поверхні, гідрофільність, Z-потенціал і поверхнєву вільну енергію, але загалом, чим інертніша поверхня, тим менша ймовірність зв'язування бактерій або кондиціонуючих білків господаря, що потім, у свою чергу, буде зв'язувати бактерії [199]. Певні характеристики поверхні є більш привабливими для різних типів бактерій у різних умовах навколишнього середовища залежно від їх поверхнєвого заряду та гідрофобності; проте поверхні, які здаються найменш привабливими для бактерій, як правило, демонструють гідрофільні, високогідратовані та незаряджені властивості, хоча в природі є численні приклади антиадгезійних супергідрофобних поверхонь [175].

Метою пасивної модифікації поверхні (PSM) є зменшення бактеріальної адгезії шляхом зміни хімії поверхні імплантату та/або модифікації структури поверхні без локального вивільнення або поверхнєвого захоплення бактерицидних агентів [92]. PSM може включати матеріали, які вже використовуються, або нові матеріали чи покриття. При виборі імплантів у конкретних клінічних ситуаціях може знадобитися врахування схильності

конкретних бактерій колонізувати певні матеріали. У недавньому дослідженні *in vitro* *S. aureus* продемонстрував більшу початкову прив'язаність і утворення біоплівки (протягом перших 24 годин) до поліефірного ефіркетону порівняно з кобальт-хромом, нержавіючою сталлю, титаном і титановим сплавом, і його слід враховувати при розробці імплантів для плечей і хребта, які є осередками, де *S. aureus* є більш поширеним [170].

Chang CY, et al. (2023) вказують, що гладкі поверхні імплантату перешкоджають прилипанню бактерій, у недавньому дослідженні *in vitro* було відзначено, що ділянки поверхневих дефектів або більш грубої мікротопографії містили найбільшу присутність бактерій [112].

Ferguson J., et al. (2017) вважають, що кераміка демонструє переваги фізико-хімічних властивостей поверхні для запобігання утворенню біоплівки *in vitro* порівняно з іншими матеріалами для імплантів, демонструючи знижену адгезію бактерій і повільний розвиток біоплівки, а також були клінічні докази збільшення кількості бактерій на поліетиленових вкладишах порівняно з керамікою [134].

У деяких великих когортних дослідженнях було продемонстровано, що через два роки після операції спостерігається менша частота інфекційних ревізій з керамічними імплантами порівняно з іншими комбінаціями поверхонь, хоча цей відстрочений ефект не може бути пов'язаний виключно з посиленням фізико-хімічних властивостей поверхні, але натомість це може бути пов'язано з тенденцією біокераміки зазнавати незначної деградації поверхні порівняно з металами та полімерами, і, отже, зберігати свою гладкість поверхні в середньостроковій та довгостроковій перспективі [304].

Здатність керамічних металів стримувати розвиток біоплівки не була повністю встановлена, однак у нещодавньому дослідженні оцінено мікробну спорідненість із покриттям з нітриду титану-ніобію (TiNbN) проти звичайних видів бактерій, які викликають ВРІІ. На поверхні TiNbN було значно менше прилиплих *S. aureus* і *S. epidermidis* протягом двох годин контакту порівняно з

CoCrMo, але різниці не виявлено для *Pseudomonas Aeruginosa* або *Candida albicans*. Автори підкреслюють, що істотної різниці в утворенні біоплівки серед всіх досліджуваних патогенів виявлено не було [154]. Окислений цирконій-ніобієвий сплав, також був оцінений *in vitro* і не продемонстрував значного зниження адгезії порівняно зі звичайними матеріалами для імплантів і насправді був значно привабливішим для бактерій, ніж CoCrMo, який був більш гідрофобним [170].

Більшість нових стратегій PSM залишаються на стадії доклінічної розробки, включаючи топографічну модифікацію поверхні імплантату шляхом нанесення нанопаттерну (зміни обробки поверхні в нанометровому масштабі). Як правило, на титанових імплантах або імплантах з титанового сплаву, створюють поверхневі нанопори за допомогою гідротермічної обробки або виготовляють масиви нанотрубок або поверхневих нанодротів, що продемонструвало ефективність *in vitro* при утворенні біоплівки. Хімічна модифікація поверхонь імплантатів шляхом нанесення на поверхню титанових імплантів полімерних покриттів, включаючи гідрофільну поліметакрилову кислоту, поліетиленоксид або стійкий до білків поліетиленгліколь, призводить до значного пригнічення бактеріальної адгезії [175].

У недавньому дослідженні обидві ці методи були об'єднані, покриття з наноматеріалом, що імітує шкіру акули, потім було покрито шаром на основі пептидів, таким чином поєднуючи топографічну та хімічну антимікробну поверхневу технологію PSM; обидві поверхні самі по собі продемонстрували ефективність порівняно з контрольною гладкою поверхнею, але модифікації поверхні подіяли синергетично з різким зниженням адгезії бактеріальних клітин та утворення біоплівки [204].

Стратегії PSM, описані та випробувані *in vitro*, включають ультрафіолетове опромінення діоксиду титану, яке, як було показано, збільшує змочуваність поверхні матеріалу, і це знижує бактеріальну адгезію без впливу на остеоінтеграцію. Модифікація кристалічної структури поверхневого оксиду та

гідрофобних і супергідрофобних технологій обробки поверхні також продемонструвала ефективність у антибактеріальній адгезії [245].

Інша стратегія PSM, яка є низькотоксичною та біологічно розкладаною, полягає в використанні біоповерхнево-активних речовин. В одному дослідженні *in vitro* використання біосурфактанту ліпопептиду, виробленого *Bacillus Subtilis* ATCC 19,659, для попереднього кондиціонування титану та нержавіючої сталі зменшило адгезію *E. coli* та *S. aureus* [260]. У моделі на кролях імпланти для артропластики з чистого титану, оброблені піскострумом, покривали зшитим альбуміном і порівнювали з контролем без покриття, а також піддавали впливу *S. epidermidis* перед імплантацією; імпланти з перехресним зв'язком альбуміну мали нижчий рівень інфікування, ніж імпланти без покриття [281].

Біоактивне скло досліджується як потенційне покриття поверхні імплантату завдяки остеокондуктивним властивостям через утворення шару вуглекислого гідроксиапатиту, який утворюється після спливання у водному розчині, але прилипання бактерій до цієї поверхні все ще досліджується [85]. BGF18, біологічно активне скло, яким покривали титан, оцінили у порівнянні з титановим контрольним імплантом та інокулювали *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* та *S. epidermidis*. Дослідження показало, що початкові (до 8 годин) бактеріальні спайки були зменшені з покриттям BGF18; однак, через 48 годин біоплівка, створена на поверхні BGF18, була товщою, і припускають, що це може бути пов'язано з тим, що використання скла збільшує утворення біоплівки. Автори дійшли висновку, що BGF18 потенційно може запобігти інфекції *in situ*, якщо імплант піддається дії невеликих концентрацій бактерій [262]. В іншому недавньому дослідженні BGF18 не виявлено явного інгібіторного впливу на *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa* та *S. epidermidis* – спостерігався ріст біоплівки. Проте, автори наголошують, що поверхня BGF18 модулює експресію гена – фактора вірулентності, яка оцінюється за допомогою ПЛР у реальному часі, хоча для визначення значення цього відкриття необхідна подальша робота [97].

Активна модифікація поверхні (ASM) складається з покриттів, які містять фармакологічно активні попередньо включені бактерицидні агенти, такі як антибіотики, антисептики, іони металів, неметалічні інгредієнти (наприклад, йод, селен), органічні молекули та їх комбінації [100]. ASM може бути або за рахунок контакту з патогеном, або вивільненням ліків і може розкладатися або не розкладатися [245]. Бактерицидні дії в ASM включають інгібування клітинного дихання або поділу, порушення формування клітинної стінки, а також інгібування переходу від вільно плаваючих бактерій до агрегатів у біоплівці [278].

Найпоширенішим покриттям з неорганічних іонів металів є срібло. Покриття функціонує як розчинені біохімічно активні катіони срібла, які перешкоджають проникності бактеріальної клітинної мембрани, клітинному метаболізму та створюють активні форми кисню, надаючи йому широкий спектр дії як проти грампозитивних, так і грамнегативних бактерій, грибів, найпростіших і вірусів [100]. Однак із срібним покриттям існує ризик токсичності господаря; локально підвищені концентрації срібла є токсичними для остеобластів, і це може бути причетним до розхитування імпланта при остеолізі. Цей теоретичний ризик слід збалансувати з безпекою та ефективністю покритих сріблом імплантів, які були продемонстровані в клінічних дослідженнях [269].

Іони інших металів, крім срібла, були оцінені як антимікробні покриття, включаючи мідь (Cu) і цинк (Zn). У нещодавній статті вони були об'єднані для створення серії сплавів Zn-Cu. Після випробувань на механічну міцність та біосумісність сплав Zn-2Cu було додатково оцінено для визначення його антибактеріальної активності; біорозкладний сплав Zn-2Cu продемонстрував сильну антимікробну активність, запобігаючи бактеріальній адгезії та утворенню біоплівки проти метицилін-резистентних штамів *S. aureus* і *S. epidermidis*, а також знижував експресію генів, пов'язаних із синтезом стінок, адгезією, колонізацією, утворенням біоплівки, аутоліз і секрецію факторів вірулентності [255].

Органічні ASM включають антибіотики, покриті або ковалентно пов'язані (наприклад, наповнені антибіотиками D-полілактатної кислоти/покриті гентаміцином інтрамедулярні цвяхи) були використані з хорошим ефектом. Проте існує занепокоєння щодо ефективності поверхнево-зв'язаних антибіотиків, включаючи їх обмежений діапазон взаємодії відносно їх зв'язаної позиції, їх ефективність проти лише конкретних бактерій і потенціал бактеріальної стійкості [225]. Титанові нанотрубки (NT) використовувалися як носії бактерицидних хімічних речовин у поєднанні з покращеною остеоінтеграцією, виявленою на поверхнях титанових нанотрубок. Заряджені гентаміцином нанотрубки можуть значно підвищити антибактеріальну здатність і сприяти підвищенню функціональності остеобластів, але, знову ж таки, існує занепокоєння щодо стійкості до антибіотиків, пов'язаної з використанням антимікробних препаратів депо [189].

Ще одна стратегія у боротьбі з біоплівками полягала в розробці гідрогелів з бажаними властивостями виведення ліків, тобто високими короточасними постімплантаційними концентраціями антибіотиків вище рівня, який можна досягти шляхом внутрішньовенної доставки в той час, коли імплантат піддається найбільшому ризику колонізації, і які можуть бути завантажені бажаною кількістю під час остеосинтезу [167]. Одним із прикладів є захисне антибактеріальне покриття (DAC), яке складається з ковалентно зв'язаного гіалуронану та полі-D,L-лактиду, яке піддається повній гідролітичній дегенерації протягом 72 годин, у результаті чого вивільняються його попередньо імпрігновані антибіотики. У багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні остеосинтезу пластинами закритих переломів після травми він продемонстрував ефективність і хороший профіль безпеки, а в іншому нещодавньому дослідженні він мав тенденцію до ще кращих результатів при використанні у разі конверсії [103].

Хоча описані вище стратегії існують з метою запобігання утворенню біоплівок, залишається потреба у видаленні біоплівок, які вже утворилися. З установленим BRП єдиним варіантом радикального лікування є хірургічне

втручання з видаленням колонізованого імплантату та ретельне очищення навколоімплантатного середовища, оскільки наші поточні терапевтичні засоби служать лише для пригнічення, а не видалення інфекції. Були досліджені нові стратегії знищення біоплівки *in situ*, але поки що їх використання в клінічній практиці було обмеженим [218].

Бактеріофаги, віруси, які спеціально інфікують і вбивають своїх бактеріальних господарів, були досліджені як стратегія лікування через підвищення антимікробної стійкості, і використані в деяких клінічних дослідженнях, що демонструють безпеку та можливу ефективність. Отримані з фагів лізини, ферменти, які розщеплюють пептидоглікан – основний компонент клітинної стінки бактерій, що індукує клітинний лізис – також часто використовуються в комбінації з бактеріофагами та антибіотиками [280]. Недавнє дослідження на тваринах продемонструвало ефективність бактеріофага в поєднанні з антибіотиками для зменшення бактеріального навантаження на *S. aureus* на моделі перипротезної інфекції. Як бактеріофаг, так і антибіотик ванкоміцин поодиноці продемонстрували помірне зниження бактеріального навантаження, але в комбінації вони продемонстрували зниження в 22,5 рази, що, хоча й багатообіцяюче, все ж буде більш відповідним доповненням до поточного лікування, а не лише ерадикаційною терапією [207].

З'являється все більше доказів того, що мультидисциплінарна командна робота та співпраця між медичними працівниками є важливими для покращення результатів лікування пацієнтів з імплантасоційованою інфекцією [105]. Використання програм антибіотикотерапії є вже добре відомим прикладом такого міждисциплінарного підходу до лікування інфекцій. Створені чітко скоординовані програми належного використання антибіотиків з певним вибором оптимального режиму застосування препарату, включаючи дозування, тривалість терапії та шлях введення [120].

Відповідно до рекомендацій British Orthopaedic Association, лікарі-інфекціоністи, клінічні фармацевти та мікробіологи повинні бути основними

учасниками програми управління антибіотиками у лікуванні пацієнтів цієї категорії [107]. Нещодавно було описано мультидисциплінарний підхід, що складається зі співпраці між хірургами ортопедами-травматологами, відділенням інфекційного контролю лікарні, медсестрами та анестезіологами як основними членами команди, щоб керувати стратегіями профілактики FRI. У відповідності з цим і концепцією програм антибіотикотерапії, слід прийняти мультидисциплінарний підхід до лікування пацієнтів з FRI, у якому хірурги є ключовими членами команди, оскільки хірургічне лікування відіграє вирішальну роль [100, 194].

Фактори, що погіршують загальний стан здоров'я пацієнта, збільшують ризик розвитку післяопераційних ускладнень. Тому характер лікування слід підбирати відповідно до загального стану здоров'я пацієнта та стану кінцівки. Знову ж таки, наукових доказів на цю тему для FRI мало [39]. Фізична класифікація Американського товариства анестезіологів (оцінка ASA) має на меті визначити загальний стан здоров'я пацієнта перед операцією та класифікує пацієнтів за п'ятьма категоріями загальних медичних захворювань, незалежно від запланованої хірургічної процедури. Незважаючи на те, що це суб'єктивний інструмент, він корелює з більш об'єктивними індексами супутньої патології, такими як: індекс супутньої патології Чарлсона та переглянутий індекс кардіального ризику (RCRI), і має помірну прогностичну цінність щодо оцінки періопераційного ризику, періопераційної смертності та частоти ускладнень [292].

Залежно від оцінки загального та місцевого стану здоров'я пацієнта, по можливості, слід оптимізувати. Супутні захворювання, такі як погане харчування, ожиріння, вікові захворювання та всі додаткові фактори, які впливають на загоєння ран, можуть негативно вплинути на результат лікування. Крім того, незалежно від типу операції, дотримання загальних заходів профілактики інфекцій (наприклад, передопераційне промивання та деконтамінація, відповідна хірургічна антисептика шкіри тощо) залишається важливим фактором [148].

Відомо, що куріння затримує загоєння рани, тому пацієнта слід заохочувати припинити палити якомога раніше до операції та принаймні на час загоєння. Перфузія тканин і оксигенація також є ключовими компонентами загоєння ран. Тяжку артеріальну недостатність необхідно відкоригувати до остаточного лікування. Відсутність пульсу слід досліджувати за допомогою доплерографії або ангиографії, а також виконати ангиопластику, якщо це, ймовірно, покращить артеріальну перфузію. Крім того, будь-який серцево-судинний або легеневий стан або дисбаланс рідини, які можуть перешкоджати адекватній перфузії та оксигенації, повинні бути розглянуті до операції [197]. Щоб уникнути інтраопераційних екстремальних ситуацій щодо гіпоглікемії та гіперглікемії, пацієнти з цукровим діабетом повинні бути обстежені дієтологом та ендокринологом перед операцією, якщо вони ще не перебувають на спостереженні. Якщо необхідно, їх харчовий статус і режим інсуліну повинні бути скориговані перед операцією [222].

Недоїдання означає дисбаланс поживних речовин і калорій, необхідних для підтримки хорошого здоров'я і розвитку. Це включає в себе недоїдання, дефіцит мікроелементів і ожиріння. Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м) тягне за собою ризик післяопераційних ускладнень, таких як інфекція, гематома, розрив рани та, у разі відновлення м'яких тканин, некроз клаптя. Однак, оскільки хірургічне втручання підвищує метаболічні потреби пацієнта, різка втрата ваги перед операцією може бути недоцільною [235, 248].

Загальні принципи лікування FRI включають радикальну обробку рани, обробку імплантатів, системну та місцеву антибіотикотерапію, реконструкцію дефектів кістки і м'яких тканин, функціональне відновлення. Мультидисциплінарні групи, включаючи хірургів, інфекціоністів, фармацевтів і мікробіологів, рекомендуються для підвищення ефективності лікування [140]. Вибір конкретних методів лікування повинен враховувати багато факторів, таких як місце інфікування та тривалість, тип збудника і вірулентність, імунітет господаря та, звичайно, час існування патологічного процесу в пацієнта. У систематичному огляді 2019 року Bezstarosti, et al. узагальнив наявні докази

щодо лікування FRI. Результати 93 досліджень за участю 3701 пацієнта показали, що двоетапна хірургічна санація домінувала (54 %) у стратегії лікування. Загальний відсоток вилікування склав 93 %, при цьому відсоток одужання після першого етапу операції становив 85 %. Рівень рецидивів інфекції становив 9 %, ризик ампутації кінцівки – 3 % [100].

Виходячи з цього, слід розглянути дві основні хірургічні концепції. Перша концепція складається з санації, антимікробної терапії та утримання імплантату (DAIR). Друга включає санацію, антимікробну терапію та видалення імплантату, якщо перелом зрісся, або заміну імплантату (в один або декілька етапів), якщо консолідації немає. В обох випадках взяття зразків глибоких тканин для мікробіологічного дослідження є обов'язковим і має бути забезпечене відповідне закриття м'яких тканин [69].

Нажаль, у великій кількості випадків інфекція біля імпланту на кінцівці закінчується розвитком остеомієліту та кісткового дефекту, який потребує заміщення. Аутогенний кістковий трансплантат залишається золотим стандартом для лікування кісткових дефектів менше 2,5 см. Що стосується великих сегментарних дефектів кістки, вибір стратегії реконструкції залежить від багатьох факторів, таких як досвід хірургів, місце та розмір кісткового дефекту, супутня патологія пацієнта та комплаєнс. До найбільш часто використовуваних методів реконструкції сегментарного дефекту кістки відносять методику Ілізарова, методику Masquelet і техніку вільної васкуляризованої фібулярної пластики [231]. Щодо техніки Ілізарова, останні дослідження в основному зосереджені на порівнянні з іншими методиками. Повідомляють про переваги – короткий час консолідації, зручність, травматичність методу, залученість хворого в процесі та кількість ускладнень [209].

Техніка Masquelet, також відома як техніка індукованої мембрани, є ще одним ефективним способом відновлення великих кісткових дефектів. Нещодавно професор Masquelet сам переглянув історію та розвиток цієї

технології, уточнив показання, обговорив її біологічні та молекулярні основи і надав ключові поради для оптимального успіху [200, 201]. У цьому дослідженні було запропоновано загалом дев'ять рекомендацій, і п'ять з них отримали оцінку В (достовірні докази), а решта чотири пункти отримали оцінку С (докази низької якості). П'ятірка рекомендацій типу В виглядає так:

1. Техніка Masquelet є ефективною стратегією реконструкції кісткових дефектів [2].
2. Радикальна та ретельна обробка деваскуляризованої кістки на обох етапах має важливе значення для успіху.
3. Збереження та розріз індукованої мембрани на другому етапі має вирішальне значення для локалізації кісткового трансплантата та його успішного ремоделювання.
4. Додавання антибіотиків до цементного спейсера є ефективним для створення життєздатної індукованої мембрани.
5. Оптимальний час для другого етапу операції становить від 4 до 8 тижнів після першого етапу операції [201, 202].

Що стосується клінічної ефективності методики Ілізарова порівняно з технікою Маскеле, результати поточного мета-аналізу показали, що порівняно з методикою Ілізарова методика Masquelet продемонструвала перевагу в нижчій вартості госпіталізації, коротшому остаточному зрощенні, коротшому часі до повного навантаження, зниження ризику ускладнень і кращої якості життя після операції [256]. Враховуючи обмежену кількість включених досліджень, а також їх обмежений рівень доказів, необхідні додаткові дослідження в майбутньому.

У кожному випадку особливу увагу слід приділяти стабільності остеосинтезу, щоб мати перспективу отримати зрощення та лікувати інфекцію. Особливим питанням є – чи слід і коли видаляти імплантат, від чого це залежить. Наприклад – видалити або замінити (на нову внутрішню фіксацію або замінити на зовнішню фіксацію) у випадках, коли імплантат і перелом є стабільними, репозиція адекватна але коморбідна патологія не покращить стану навіть при радикальному сануючому оперативному втручанні [76]. У поодиноких випадках,

коли одужання не вдається досягти через обтяжений соматичний статус хворого або ж через поширену інфекцію єдиним виходом є ампутація або консервативний підхід, з довічним пригніченням антибіотиками, що може бути альтернативою хірургії [158].

Kates SL, (2017) визначив основні цілі хірургічного лікування FRI:

1. Консолідація перелому.
2. Ерадикація інфекції, як кінцевий результат (у деяких випадках початкове пригнічення інфекції до досягнення консолідації перелому).
3. Загоєння м'яких тканин.
4. Відновлення функції кінцівки або сегменту.
5. Профілактика хронічної інфекції/остеомієліту.

Дебрідмент залишається важливим хірургічним інструментом у лікуванні FRI. Загалом санація повинна включати висічення некротичної (тобто некровоточивої) кістки або тканини, висічення тканини з поганою перфузією і видалення всіх сторонніх тіл: наприклад, зламаних гвинтів, залишків лігатур [188]. Питання, яке іноді призводить до дебатів, це обсяг санації та відповідно обсяги резекції кістки. Хоча було запропоновано «онкологічну резекцію» інфікованої кістки, рекомендується більш розумний підхід із висіченням кістки до тих пір, поки не з'явиться рівномірна точкова кровотеча. Це ґрунтується на гіпотезі про те, що інфікована кровоточива кістка є життєздатною та може відновлюватись на фоні прийому системної та місцевої антибіотикотерапії [227]. Більшість клінічних рекомендацій з раннього лікування інфекції при переломі, походить від вивчення відкритих переломів. Основні настанови по дебрідменту полягають у рекомендаціях з висічення патологічно змінених тканин і промиванню фізіологічним розчином під низьким тиском, щоб уникнути бактеріальної дисемінації в здорові м'які тканини і здорову кістку [268]. Необхідно використовувати достатню кількість (тобто залежно від анатомічного розташування) рідини для зрошення, щоб ретельно очистити операційне поле та знизити бактеріальне навантаження після санації [244].

Залежно від кількості нежиттєздатної кістки, адекватна резекція кістки може створити дефект тканини, який необхідно лікувати. В ідеалі цей дефект має бути заповнений здоровою живою тканиною, яка забезпечить проникнення неоваскуляризації, доставку системних антимікробних засобів та імунних клітин господаря. Застосування місцевих протимікробних препаратів є потужним доповненням у лікуванні FRI, і його слід розглядати, особливо у випадках із залишковим кістковим дефектом або «мертвим простором» [228]. Місцеві антибіотики можуть бути особливо ефективними при хронічних/пізніх інфекціях, коли перфузія системного антибіотика значно знижена через хронічне рубцювання тканин. Недавній систематичний огляд забруднених відкритих переломних ран продемонстрував значне зниження ризику, якщо застосовувати додатково місцеві антибіотики [244]. Показання до використання конкретних типів протимікробних препаратів, техніка застосування, дозування, властивості виведення та фармакокінетика погано визначені в клінічних умовах, що призводить до довільних варіацій на практиці та стає важливою проблемою в ортопедичній хірургії [215].

Сегментарні дефекти довгих кісток є складним питанням ортопедії, особливо коли вони супроводжуються інфекцією [83]. Висновок зроблений при системному огляді – оптимальне лікування залежить від кваліфікації хірурга та унікальної ситуації пацієнта, наприклад, розмір інфікованого дефекту, розташування дефекту, стан м'яких тканин, супутні захворювання, комплаєнс пацієнта [297]. Більш свіжий систематичний огляд проблеми кісткових дефектів критичного розміру у пацієнтів, які страждають на FRI, підтвердив цей висновок [283].

Ретельна обробка всіх нежиттєздатних тканин може призвести не лише до дефектів кістки, але й до значної втрати м'яких тканин біля перелому. Це є важливою умовою інфекційного контролю. Часто хірурги ортопедитравматологи обмежуються видаленням зміненої кістки, а велика кількість скомпрометованих м'яких тканин тривалий час не мають тенденції до загоєння і затримують можливість проведення реконструкції шкірних покривів для

продовження лікування. Перевагою, в таких випадках, є можливість співпраці та обговорення перспективного лікування з пластичним хірургом, що дозволяє виконати ранній радикальний дебрідмент без побоювання щодо закриття шкіри [251]. У випадках, коли м'які тканини серйозно пошкоджені, часто використовують багатоетапні реконструкції. Однак, досвід спеціалістів з ушкоджень може значно скоротити кількість втручань та запобігти розвитку хронічних/пізніх інфекцій [230]. Деякі сучасні публікації взагалі стосуються можливості проведення одноетапного лікування, що вимагає значної матеріально-технічної організації та мультифахової бригади. У будь-якому випадку скорочення термінів лікування інфекційного процесу при остеосинтезі, з закриттям м'яких тканин та ерадикацією збудника, є основним пріоритетом подальших розробок [297].

Вибір реконструкції м'яких тканин залежить від багатьох параметрів. Місцеві м'язові клапті корисні в проксимальному відділі великогомілкової кістки та дистальному відділі стегнової кістки, але нижня третина великогомілкової кістки потребує вільного перенесення тканини. Незважаючи на те, що нещодавнє дослідження показало, що м'язовий клапоть мав нижчу частоту загоєння, ніж шкірно-фасціальний клапоть у випадках відкритих переломів, існує мало доказів, щоб рекомендувати один чіткий протокол у випадках FRI [190].

Нарешті, у конкретних сценаріях, коли планується кілька процедур, лікування ран негативним тиском з допомогою VAC-терапії слід використовувати цей метод, як тимчасовий для певного покриття м'яких тканин. Його не слід використовувати довше ніж приблизно 1 тиждень і він не може служити альтернативою остаточній реконструкції м'яких тканин при FRI [27]. На думку Olesen UK, et al. (2017), тривале використання VAC-терапії може призвести до колонізації резистентними організмами та, можливо, підвищення частоти інфікування резистентною мікрофлорою [236].

На початку 2020 року за підтримки AO Foundation, EBJIS, Orthopedic Trauma Association (OTA) та PRO-IMPLANT Foundation, від імені FRI Consensus Group дев'ять експертів з Європи та США запропонували рекомендації щодо системної антибіотикотерапії FRI [125]. У цьому дослідженні описано сім конкретних хірургічних опцій щодо тривалості системного лікування антибіотиками. Ці рішення в основному залежать від стратегії поводження з імплантатом, результату посіву та можливості застосування антибіотиків проти біоплівки. Рекомендація заповнює прогалину у відповідних сферах лікування, але конкретний процес впровадження є відносно складним. Крім того, довготривала антибіотикотерапія, в деяких конкретних ситуаціях, може призвести до супутніх проблем і збільшити ризик побічних ефектів. Запропоновані стратегії лікування, що ґрунтуються на експертних думках, необхідні для оцінки ефективності, особливо для необхідності тривалого лікування антибіотиками [131].

Також на початку 2020 року експерти консенсусної групи FRI опублікували рекомендації щодо локальних антимікробних засобів і методів управління «мертвим» простором для FRI. Як підсумовано в цьому дослідженні: часто місцево використовувані антибіотики – це гентаміцин, тобраміцин, ванкоміцин і кліндаміцин. Інші антибіотики для місцевого застосування, про які повідомлялося раніше – цефазолін, даптоміцин, еритроміцин, поліміксин, лінезолід, амфотерицин, вориконазол та амікацин, мають недостатню місцеву дію. Загалом було запропоновано десять пунктів ключових рекомендацій, на декілька з них слід звернути особливу увагу. Наприклад, клінічні докази застосування «голих» антибіотиків (наприклад, порошку ванкоміцину) залишаються обмеженими для лікування FRI. Крім того, у деяких пацієнтів слід попередити місцеву та системну токсичність. Більш високі дози протимікробних засобів можуть демонструвати кращу ефективність для контролю інфекції; однак вони можуть викликати побічні ефекти. Окрім антибіотиків, узагальнено різні типи носіїв антибіотиків, включаючи аутотрансплантат, алотрансплантат, поліметилметакрилат (ПММА), керамічні вироби, полі-(D,L-лактид), колагенові

губки та гідрогелі. Крім того, також представлено неантибіотичні антимікробні методи проти інфекції, включаючи срібло та бактеріофаги, що дає змогу поновому усвідомити місцеві стратегії лікування [217].

На додаток до експертних рекомендацій Центр кісткових інфекцій Оксфордського університету запропонував «Оксфордський протокол» для лікування кісткових інфекцій на основі різних анатомічних класифікацій FRI. Місцева імплантація сульфату кальцію з антибіотиками рекомендована для інтрамедулярних (тип I), локалізованих (тип III) і дифузних (тип IV) інфекцій, тоді як заміщення м'яких тканин рекомендується для поверхневої інфекції (тип II) [220].

У більшості випадків антимікробну терапію можна відкласти до результату остаточного мікробіологічного дослідження забору тканини біля імпланту. Негайна антибіотикотерапія призначається лише пацієнтам із сепсисом і після взяття крові для посіву [31, 33]. Емпіричну внутрішньовенну антимікробну терапію слід розпочинати одразу після взяття зразків тканини та зберігати до отримання остаточних результатів посіву. Вибір емпіричної терапії залежить від місцевої епідеміології, рівня резистентності до антибіотиків, формулярів антибіотиків і факторів ризику кожного окремого пацієнта (тобто попередні антибіотики, супутні захворювання, алергії, попередні госпіталізації, попередні санації в тому самому місці, раніше вилікувані збудники) [254]. Спочатку проводиться емпірична терапія яка передбачає застосування препаратів широкого спектру, після чого, якомога швидше, продовжується відповідно до результатів культивування. У кожному разі, як тільки будуть отримані результати посіву, антибіотикотерапія повинна бути відповідно скоригована, але складність полягає у визначенні груп з резистентною мікрофлорою. В цих випадках можливість застосування більшості антибіотиків обмежена, тому пошуки нових адаптованих схем триває [286].

Тривалість курсів антимікробної терапії також суперечлива і недостатньо вивчена. Загалом режими тривалістю 6–12 тижнів зазвичай є найбільш

прийнятним [52]. Недавнє рандомізоване контрольоване дослідження показало, що пацієнти, які отримували до 7 днів внутрішньовенного введення антибіотиків з наступною пероральною терапією, мали такий самий результат, як і пацієнти з тривалою внутрішньовенною терапією (зазвичай 6–12 тижнів) [185]. Після сегментарного висічення та видалення всіх мертвих та інфікованих тканин може бути достатнім 2 тижні антимікробної терапії для ліквідації залишкового забруднення м'яких тканин. Однак, у разі супресивного лікування терапію слід продовжувати до зрощення перелому, а деякі автори пропонують ще більш тривалі курси [291].

Особливо гостро питання лікування полірезистентної інфекції постало перед ортопедичним суспільством України після початку військових дій. Велика кількість хворих з FRI після конверсії фіксації переломів мають резистентність до всіх існуючих антибактеріальних препаратів. Існуючі міжнародні рекомендації щодо таких випадків при застосуванні на практиці є неефективними та підлягають перегляду і подальших досліджень. Тому проблеми розробки нових підходів до консервативної терапії є вкрай необхідними і пріоритетними питаннями сьогодення.

Рання індивідуалізована функціональна реабілітація є критичним аспектом для кожного пацієнта з травмами, особливо коли виникає інфекція. Тому фізіотерапевти й лікарі фізичної медицини та реабілітації відіграють у цьому процесі ключову роль. Tschudin-Sutter S., et al. (2017) вважають, що спостереження повинно продовжуватись протягом щонайменше 12 місяців після припинення хірургічного лікування та антибіотикотерапії [282]. Подальші амбулаторні візити зазвичай включають огляд рани, рентгенологічну оцінку перелому та моніторинг ускладнень або рецидивів інфекції. Такі маркери, як рівень СРБ, кількість лейкоцитів та ШОЕ, можуть допомогти в процесі прийняття рішень, щодо можливості початку реабілітаційних заходів, хоча лікарі повинні знати, що доказів для використання сироваткових маркерів як діагностичних параметрів і параметрів спостереження є недостатньо, остаточне рішення приймається при комплексній оцінці запального процесу [275].

На даний момент відсутні стандартизовані оцінки результатів лікування для пацієнтів з FRI. До таких результатів належать клінічні результати, функціональні результати, загальні результати, пов'язані зі здоров'ям, і результати оцінки стану самим пацієнтом. Клінічні дані, такі як: діапазон рухів, рентгенографічне зрощення, нестабільність імплантату та рецидивуюча інфекція, є основними при прийнятті рішення про ступінь одужання [241]. Однак добрі клінічні результати не обов'язково вказують на відновлення опорної функції, функції суглоба або адаптації хворого до роботи [215]. Якість життя при цьому захворюванні часто пов'язана із загальним станом, та деякими індивідуальними функціями, включаючи психічне здоров'я, соціальні функції, рольові функції (тобто, працівник, чоловік/дружина, батьки), фізичні функції та повсякденну діяльність [217]. Результати, про які повідомляють пацієнти, стануть більш важливими для оцінки стану. Жодних офіційних рекомендацій щодо цієї теми міжнародними організаціями для пацієнтів із травмами не було зроблено, і подальші дослідження цієї теми виправдані. Зараз широко використовуються такі інструменти для оцінки функціонального стану пацієнта як – комп'ютерне адаптивне тестування (CAT) SF-36, профіль впливу хвороби (SIP), індекс артриту університетів Західного Онтаріо та МакМастера (WOMAC), профіль здоров'я Ноттінгема, якість благополуччя (QWB), комплексної оцінки опорно-рухового апарату (MFA) і EQ-5D [155]. Крім того, для оцінки стану опорно-рухового апарату було розроблено кілька бальних систем для оцінки окремих частин тіла або суглобів. Ці глобальні та специфічні для травм інструменти були підтверджені й використані для якісної оцінки загального здоров'я та функцій пацієнтів. Вони мають перевагу в тому, що є послідовними для всіх пацієнтів і можуть застосовуватись в динаміці. Однак вони мають недолік, пов'язаний із повторенням усіх запитань кожному респонденту під час кожної оцінки, що призводить до навантаження на пацієнта, втоми суб'єкта та подальшої втрати відповідальності для наступного спостереження [140]. Комп'ютерне адаптивне тестування використовує «теорію відповіді на питання» і вважається динамічним оцінюванням. Цей підхід

дозволяє пацієнтам відповідати на анкети з набагато меншою кількістю запитань із майже такою ж специфічністю щодо рівня функцій пацієнта та чутливості до змін функцій, як повна версія науково розроблених анкет. Але, нажаль, впровадження таких методів відстеження результатів є досить складними та потребують залучення додаткового персоналу [147].

Найбільш широко використовуваним інструментом для оцінки результатів, повідомлених пацієнтами CAT, є «інформаційна система вимірювання результатів, повідомлених пацієнтами» (PROMIS), розробка якого закінчилась недавно [157]. Оцінки PROMIS зосереджуються на оцінці конкретної області (фізичних функцій, психічного здоров'я тощо), а не на фокусі деяких успадкованих інструментів при травмах. Забезпечуючи однакову або покращену точність оцінки зі значно меншим навантаженням на пацієнта, PROMIS є дослідницьким інструментом для оцінки пацієнтів з травмою нижніх кінцівок з FRI. Подальша оцінка PROMIS для верхніх кінцівок також була обнадійливою. Завдяки значному зменшенню навантаження на пацієнта та однаковій можливості ретельно оцінити функції пацієнта та зміни у функції, комп'ютерне адаптивне тестування, ймовірно, буде звичайним у майбутніх оцінках результатів для пацієнтів не тільки з імплантасоційованою інфекцією, а і з іншою травматологічною патологією. На даний момент здається, що PROMIS є найімовірнішим майбутнім інструментом оцінки для більшості досліджень ортопедичних травм [161, 215].

На сьогоднішній день імплантасоційована інфекція залишається складним ускладненням. Щоб покращити загальний результат лікування цих хворих, ми повинні прагнути до стандартизованих рекомендацій щодо діагностики та лікування. Наш огляд зосереджений на висвітленні цих рекомендацій, у поєднанні з оптимальним шляхом лікування для пацієнтів з FRI на основі сучасних наукових доказів і висновків експертів.

Більшість з ключових рекомендацій для лікування імплантасоційованої інфекції були оприлюднені у консенсусі міжнародних експертів у галузі FRI 2018

року і знаходять підтримку в повсякденній практиці і в стаціонарах України.

Основні з них:

1. Чітко поставлений діагноз є першим кроком у процесі лікування хворих на FRI. Наявність підтверджуючих ознак повинна спонукати до лікування. Сугестивні ознаки повинні спонукати медичну групу до подальшого дослідження ймовірності FRI;
2. Мультидисциплінарний підхід є ключовим аспектом у лікуванні FRI і має бути реалізований. Точний склад мультидисциплінарної команди залежатиме від потреб пацієнта та локального протоколу медичної допомоги;
3. Рекомендується направляти складні випадки до спеціалізованих центрів, де доступна мультидисциплінарна команда фахівців і лікарі мають досвід лікування FRI;
4. Необхідно оптимізувати стан здоров'я пацієнта. Стратегії оптимізації слід починати після консультації з лікуючими фахівцями і бажано перед операцією, якщо це дозволяє клінічний стан;
5. Пацієнти, які мають проблеми з надмірною або недостатньою вагою, повинні бути розглянуті окремо та, залежно від тяжкості, слід застосувати мультидисциплінарний підхід (наприклад, ендокринологи, дієтологи, геріатри) для оптимізації цього статусу;
6. Стабільність перелому має ключове значення для хірургічного лікування FRI;
7. Необхідна ретельна санація, а також адекватне видалення некротизованих тканин, які можуть утворитися в результаті патологічного процесу;
8. Промивання під низьким тиском слід проводити достатньою кількістю фізіологічного розчину, щоб ретельно очистити операційне поле та знизити бактеріальне навантаження;

9. Застосування місцевих протимікробних препаратів слід ретельно розглянути, а VAC-терапію слід використовувати лише як тимчасове покриття м'яких тканин;
10. У разі FRI розпочати емпіричну антибіотикотерапію широкого спектру дії після взяття тканин для культуральної діагностики. Рекомендується мінімальне спостереження протягом 12 місяців після припинення (хірургічної та антибіотикотерапії), частота спостереження залежить від стану хворого та локальних протоколів лікування;
11. Стандартизовані показники результатів пацієнтів для FRI наразі недоступні. PROMIS – є кращим інструментом для оцінки короткострокових і довгострокових результатів пацієнтів [215].

Таким чином, FRI є катастрофічним ускладненням переломів як для пацієнтів, так і для лікарів, і краще попередити його розвиток, ніж лікувати. Для того, щоб ефективно знизити захворюваність на FRI, необхідне комплексне розуміння патогенезу цього захворювання. Хоча ця проблема має вже не малу історію останні роки увага до цієї патології зростає. В результаті військових дій в Україні кількість хворих з цією проблемою збільшилось в рази. Тому розробка доказового алгоритму діагностики та лікування є необхідним і важливим кроком. Крім того, актуальним є проведення поглиблених фундаментальних досліджень, для більш повного розкриття патогенезу цього захворювання.

РОЗДІЛ 2

ПРОГРАМНО-МЕТОДОЛОГІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Сучасні наукові дослідження ґрунтуються на чіткому плануванні роботи дослідника, що дає можливість виконати цілі та завдання, які були заплановані на початку роботи. У основі цього плану полягає програмно-методологічне забезпечення дослідження. Цей розділ регламентує покрокову інструкцію виконання даного дисертаційного дослідження. Для виконання подальшого наукового пошуку потрібна розробка наукової гіпотези, формування мети та завдань дослідження, а також матеріалів і методів, що будуть використані для виконання нашого дослідження. Важливим є обрання статистичної моделі обробки наукового матеріалу дослідження, що дасть змогу адекватно оцінити результати дослідження, визначити характеристики явища, що досліджується і сформулювати науково обґрунтовані висновки.

Цілями програмно-методологічного забезпечення дослідження були вибір оптимального варіанту статистичної обробки наукового матеріалу, визначення, обґрунтування та підбір необхідного й достатнього об'єму клінічного матеріалу, визначення оптимальних методів збору наукової інформації, що в свою чергу дасть змогу на підставі наукового дослідження сформулювати сучасні висновки.

Дисертаційну роботу виконано в ДУ «Інститут травматології та ортопедії Національної академії медичних наук (НАМН) України» на базі відділу кістково-гнійної хірургії (керівник – д. мед. н., професор Грицай М.П.). План нашого дослідження виглядав таким чином: на першому етапі нами було проведено визначення наукової проблеми, теми, об'єкту, предмету, мети, завдань, наукової новизни, практичної значимості дисертаційного дослідження. На другому етапі нами був проведений аналітичний огляд джерел наукової інформації, що дало

змогу сформувати концепцію наукового пошуку у проблемі інфекційних ускладнень після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок, вказати на нові методи діагностики, можливості у лікуванні, та прогнозуванні перебігу. Глибина пошуку становила в основному 5-7 років.

На третьому етапі відбувався набір клінічного матеріалу дослідження для формування ретроспективного масиву дослідження. До нього увійшли пацієнти з інфекційними ускладненнями після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок, що проходили лікування у відділенні кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» в період з січня 2013 по грудень 2017 року. Метою даного етапу було визначення статево-вікової, клініко-нозологічної характеристики, причин розвитку інфекційних ускладнень, можливості діагностики та лікування пацієнтів з даною патологією.

На четвертому етапі на основі ретроспективного аналізу нами проведено узагальнення недоліків та помилок у лікуванні пацієнтів з інфекційними ускладненнями після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок та визначення результатів лікування пацієнтів цієї категорії.

Критерії включення у масив дослідження на третьому та четвертому етапі:

1. Вік пацієнта більше 18 років;
2. Наявність інфекційного ускладнення після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок, що відповідало інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ), згідно із даними Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями Центрів по контролю і профілактиці захворювань США, або з гнійно-некротичним вогнищем у кістках;
3. Термін лікування з січня 2013 по грудень 2017 року;
4. Відсутність декомпенсованої соматичної патології.

Критерії невключення у масив дослідження на третьому та четвертому етапі:

1. Вік молодше 18 років;
2. Відсутність повної, достовірної інформації щодо вибору первинної тактики лікування та об'єму надання медичних послуг;
3. Наявність декомпенсованої соматичної патології.

На п'ятому етапі дослідження проводилась розробка оригінального алгоритму лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок та його апробація для лікування пацієнтів даної категорії. На шостому етапі було проведено проспективне рандомізоване контрольоване дослідження із застосуванням запропонованого алгоритму лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок у спеціально сформованих дослідних групах.

Критерії включення у масив дослідження на п'ятому та шостому етапі:

1. Вік пацієнта більше 18 років;
2. Підписана пацієнтом проінформована згода на участь у клінічному дослідженні;
3. Наявність інфекційного ускладнення після металоостеосинтезу довгих кісток кінцівок, що відповідало інфекції області хірургічного втручання (ІОХВ), згідно із даними Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями Центрів по контролю і профілактиці захворювань США, або з гнійно-некротичним вогнищем у кістках;
4. Термін лікування з січня 2018 по грудень 2022 року;

Критерії невключення у масив дослідження на п'ятому та шостому етапі:

1. Вік молодше 18 років;

2. Відсутність підписаної пацієнтом проінформованої згоди на участь у клінічному дослідженні;
3. Відсутність повної, достовірної інформації щодо вибору первинної тактики лікування та об'єму надання медичних послуг;
4. Наявність декомпенсованої соматичної патології, що унеможлиблює оперативне лікування;
5. Наявність або виявлена у процесі діагностики онкологічна патологія.

На цьому етапі – проводився аналіз інформації, отриманої на попередніх етапах наукового дослідження та проведено формування науково обґрунтованих висновків з написанням тексту дисертації. Клінічні дослідження виконувались відповідно до «Етичних принципів медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Матеріали дослідження розглядались комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», яка встановила, що дослідження не несе підвищеного ризику для суб'єктів дослідження та виконано з урахуванням існуючих біоетичних норм і наукових стандартів щодо проведення клінічних досліджень.

2.2 Характеристика лікувальної бази та методика відбору матеріалу дослідження

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» є провідною структурою Національної академії медичних наук України і наділена функціями науково-лікувальної установи, де надається планова, високоспеціалізована медична допомога пацієнтам з наслідками травм та ортопедичними захворюваннями. ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» здійснюється координація та взаємодія з лікувально-профілактичними закладами України щодо надання планової високоспеціалізованої хірургічної, консультативної та організаційно-методичної ортопедо-травматологічної допомоги пацієнтам дорослого та дитячого віку з травмами та ортопедичними захворюваннями. Відділення кістково-гнійної хірургії є функціональним

підрозділом ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». За рік клінікою кістково-гнійної хірургії надається консультативна допомога 2500 пацієнтам з інфекційними ускладненнями остеосинтезу та гнійними захворюваннями кістково-м'язової системи. Серед них у 30-40 % пацієнтів виявляються покази для стаціонарного лікування у відділенні кістково-гнійної хірургії, таким чином хірургічна допомога надається біля 600 пацієнтам на рік. Період набору матеріалу становив 10 років, що дозволило обирати клінічний матеріал з приблизно 6000 пацієнтів. Враховуючи даний показник ми вважаємо, що кількість пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу є достатнім для набору клінічного матеріалу дослідження у цьому лікувальному закладі.

Для формування масиву дослідження нами було використано методику збору клінічного матеріалу, що відповідає критеріям закону великих чисел. Умовами закону великих чисел є виконання дослідником двох умов: по-перше – вибірковий масив повинен бути достатньо типовим для генеральної сукупності явища, що вивчається, а по-друге – обсяг дослідження повинен бути не меншим, дорівнювати або бути більшим за розмір необхідного та достатнього. Для виконання нашого дослідження ми обрали відділ кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України». Вибір лише цього закладу пов'язаний з тим, що він є головним центром де концентруються пацієнти з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу в Україні, а також некоректністю збору клінічного матеріалу у різних лікувально-профілактичних закладах через їх різну кадрову та матеріальну структуру. Важливо підкреслити, хоча ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» є провідним науково-лікувальним центром для хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу, все ж таки він має всі типові ознаки закладу охорони здоров'я України. Вибір клінічного матеріалу дослідження згідно критеріїв відбору проводився більш ніж із 4000 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу, що отримували лікування у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2012 по 2022

роки. Хворі представляли всі регіони України та м. Київ. Таким чином, можна стверджувати, що загальний масив дослідження за ознаками формування та умов медичної допомоги є типовим для генеральної сукупності явища інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток кінцівок, а перша умова закону великих чисел виконана.

У формуванні масиву дослідження нами була використана безповоротна методика, що базується на рандомізації пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Для цього нами була розроблена спеціалізована карта, куди вносились всі дані, що використовувались у науковому дослідженні. Джерелами інформації були: медична карта стаціонарного хворого (Ф.003/0) статистичні карти хворих, які вибули зі стаціонару (Ф.066/0), журнал приймального відділення, журнал руху стаціонарних хворих, журнал обліку померлих, журнал обліку операцій, журнали обліку лабораторних досліджень.

Для виконання другої умови закону великих чисел нами було проведено розрахунок необхідного та достатнього обсягу дослідження. Масив наукового дослідження не може бути занадто великим або малим – це порушить правило репрезентативності масиву дослідження. Саме тому, у сучасних медичних дослідженнях прийнято визначати необхідний та достатній обсяг вибірки. Для цього ми використали методику Лакіна Г.С. (1990). Ця методика дозволяє визначити мінімальний обсяг вибірки, що зможе репрезентувати його як характеристику генеральної сукупності. На шляху до визначення мінімального необхідного обсягу вибірки нами було визначено розподіл між середнім арифметичним вибірки та середнім арифметичним генеральної сукупності, що дало змогу визначити необхідну точність спостереження. Наступним етапом було визначення ступеню надійності та ступеню однорідності об'єктів дослідження.

$$t^2 \times \sigma^2$$

$$n = \frac{\sigma^2}{\Delta^2} \quad (2.1)$$

де t – довірливий коефіцієнт Стьюдента;

σ – дисперсія теоретичного ряду розподілу, що задається дослідженням;

Δ - максимально допустима помилка;

M - середнє арифметичне.

Для визначення максимальної допустимої похибки, що є похідною довірчого коефіцієнту на середню помилку інтенсивного показника, ми використали формулу 2.2:

$$\Delta = t \times m \quad (2.2)$$

У сучасних наукових дослідженнях, згідно даних аналітичних джерел наукової інформації, адекватною і загально визнаною вважається помилка на рівні 2,5 %, що вважається помилкою методу.

Тобто, розрахункову формулу можливо викласти наступним чином:

$$n = \frac{t^2 \times \sigma^2}{\Delta^2} = \frac{0.25 \times t^2}{t^2 \times m^2} = \frac{0,25}{m^2} \quad (2.3)$$

Враховуючи вищенаведене, згідно проведених розрахунків мінімальним обсяг вибірки становив 100 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток. У нашому дослідженні приймало участь 423 пацієнти із інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, які відповідали критеріям відбору до етапів дослідження, що більш ніж у 4 рази перевищує мінімальний необхідний та достатній обсяг вибірки. Таким чином можна стверджувати, що друга умова закону великих чисел була виконана. Даний об'єм вибірки є репрезентативним та дає змогу виконати весь обсяг запланованих досліджень, що в свою чергу дозволить провести аналіз наукових даних і сформулювати доведені висновки.

2.3 Характеристика масиву дослідження

Для виконання дослідження нами було проаналізовано більш ніж 4000 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що лікувались у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2012 по 2022 роки. Методом сліпої рандомізації нами було відібрано 423 пацієнти з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, що відповідали вищенаведеним критеріям включення у дослідження. Саме ці пацієнти склали загальний масив дослідження. Чоловіків було 322 особи, що становило 76,1 % загального масиву, а жінок – 101 особа, що становило 23,9 %. Вік пацієнтів коливався від 18 до 78 років. Середній вік пацієнтів становив $41,1 \pm 14,4$ років. З метою якісного аналізу фактичного матеріалу загальний масив дослідження був поділений на дві частини. Перша частина, яку ми назвали ретроспективний масив, включала в себе 207 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що становило 48,9 % загального масиву. Пацієнти ретроспективного масиву лікувались у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2012 по 2016 роки, до впровадження оригінального алгоритму лікування інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток і відповідали критеріям включення у масив дослідження на третьому та четвертому етапі.

Друга частина загального масиву, яку ми назвали проспективна група, включала в себе 216 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що становило 51,1 % загального масиву. Пацієнти проспективного масиву лікувались у відділенні кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2017 по 2022 роки, після впровадження оригінального алгоритму лікування інфекційних ускладнень остеосинтезу довгих кісток і відповідали критеріям включення у масив дослідження на п'ятому, шостому та сьомому етапах наукового дослідження.

2.3.1 Характеристика ретроспективного масиву

У ретроспективному масиві нами був проведений аналіз лікування 207 пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Масив дослідження був поділений на дві групи. До першої групи були віднесені 148 пацієнтів, у яких інфекційні ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток пластиною. Відносне значення абсолютного показника становило 71,5 %. До другої групи були віднесені 59 пацієнтів, у яких інфекційні ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток блокуючим інтрамедулярним стрижнем (БІОС). Відносне значення абсолютного показника становило 28,5 %. У першій групі вік пацієнтів коливався від 18 до 78 років і в середньому становив $43,0 \pm 15,7$ років. Розподіл на вікові групи проводився згідно рекомендацій ВООЗ. Статеві-вікова структура ретроспективного масиву наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Статеві-вікова структура ретроспективного масиву

Вікові групи	Перша група				Друга група			
	Чол. Абс	Чол. %	Жін. Абс	Жін. %	Чол. Абс	Чол. %	Жін. Абс	Жін. %
15-29	36	34,0	15	35,7	14	31,8	7	46,7
30-44	44	41,5	8	19,0	17	38,6	4	26,7
45-59	17	16,0	11	26,2	10	22,7	2	13,3
60-74	9	8,5	6	14,3	3	6,8	1	6,7
75-89	-	-	2	4,8	-	-	1	6,7
Загалом	106	100,0	42	100,0	44	100,0	15	100,0

У першій групі чоловіків було 106 осіб, що становило 71,6 % групи. Осіб жіночої статі було 42, що становило 28,4 % групи. У першій групі серед чоловіків найчастіше виявлялись пацієнти вікової категорії 30-44 та 15-29 років, а особи працездатного віку чоловічої статі становили 91,5 %, що вказує на велике соціально-економічне значення проблеми інфекційних ускладнень після

остеосинтезу довгих кісток. Серед жінок превалювали пацієнти вікових категорій 15-29, 30-45 та 45-59, однак у цій когорті визначались пацієнти похилого та старечого віку, що було виявлено у 19,1 % випадків. Серед пацієнтів другої групи осіб чоловічої статі було 44, що становило 74,6 % масиву групи. Осіб жіночої статі було 14, що становило 25,4 % масиву групи. У когорті чоловіків осіб працездатного віку було 93,1 %, а серед жінок – 86,7 %.

В аналізі даних ретроспективного масиву ми спирались на клініко-анамнестичний, рентгенологічний, клініко-лабораторний, патоморфологічний, імунологічний методи досліджень, які в свою чергу були статистично оброблені, що дало змогу отримати відповіді на завдання дослідження. Всі отримані дані нами заносились у спеціально розроблені карти та сформовану електронну базу даних. На третьому і четвертому етапі дослідження предметом вивчення були опис симптомів інфекційного ускладнення на початку, у розпалі та регресії патологічного процесу, динаміка рентгенологічних ознак, особливості перебігу та закономірності локалізації інфекційного вогнища.

2.3.2 Характеристика проспективного масиву

З метою виконання завдань п'ятого, шостого та сьомого етапів дисертаційного дослідження нами було сформовано проспективний масив дослідження. У проспективний масив дослідження було включено 216 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток які відповідали критеріям включення у дослідження на п'ятому, шостому та сьомому етапі. Проспективний масив дослідження був поділений на дві групи. До першої групи було віднесено 153 пацієнти, у яких інфекційні ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток пластиною. Відносне значення абсолютного показника становило 70,8 %. До другої групи були віднесені 63 пацієнти, у яких інфекційні ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток блокуючим інтрамедулярним стрижнем (БІОС). Відносне значення абсолютного показника становило 29,2 %. У першій групі вік пацієнтів коливався від 18 до 81 років і в середньому становив $41,3 \pm 13,8$ років. Статеві-вікова структура ретроспективного масиву наведена у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Статеві-вікова структура проспективного масиву

Вікові групи	Перша група				Друга група			
	Чол.	Чол.	Жін.	Жін.	Чол.	Чол.	Жін.	Жін.
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
15-29	30	30,6	17	30,9	9	19,1	4	25,0
30-44	48	49,0	21	38,2	19	40,5	6	37,5
45-59	13	13,3	10	18,2	13	27,6	3	18,8
60-74	6	6,1	5	9,1	6	12,8	2	12,5
75-89	1	1,0	2	3,6	-	-	1	6,2
Загалом	98	100,0	55	100,0	47	100,0	16	100,0

У першій групі проспективного масиву чоловіків було 98, що становило 64,0 % масиву групи. Осіб жіночої статі у першій групі було 55, що становило 36,0 % групи. Серед пацієнтів чоловічої статі у першій групі превалювала вікова категорія 30-44 роки, яка виявлялась майже у половині випадків. Серед осіб жіночої статі також лідирували пацієнти цієї вікової категорії, однак зустрічались дещо рідше. Пацієнти працездатного віку до 60 років виявлялись у 92,6 % випадків у осіб чоловічої статі та у 87,3 % випадків серед жінок. У другій групі осіб чоловічої статі було 47, що становило 74,6 % випадків, а осіб жіночої статі – 16, що становило 25,4 % випадків. Як і у першій групі лідирували пацієнти вікової категорії 30-44 років, як серед чоловіків, так і серед жінок. Пацієнти працездатного віку у когорті чоловіків виявлялись у 87,2 % випадків, а у когорті жінок – 81,3 % випадків.

Аналізуючи дані проспективного масиву, ми спирались на клініко-анамнестичний, рентгенологічний, клініко-лабораторний, патоморфологічний, імунологічний методи досліджень, які в свою чергу були статистично оброблені, що визначило ефективність застосування та практичну цінність оригінального алгоритму лікування інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток. Всі отримані дані нами заносились у спеціально розроблені карти та сформовану електронну базу даних. На шостому та сьомому етапах дослідження ми враховували результати лікування й порівнювали їх з результатами лікування пацієнтів ретроспективного масиву.

При проведенні порівняльного аналізу за демографічними показниками між пацієнтами ретроспективного та проспективного масивами дослідження (табл. 2.1) та (табл. 2.2) не було статистично значущої різниці між оцінюваними показниками ($p > 0,05$).

2.4 Методи дослідження пацієнтів

При зверненні пацієнта у відділення кістково-гнійної хірургії всім пацієнтам був проведений ретельний збір анамнезу з метою визначення домінуючого враженого сегменту скелета, де розвинувся інфекційний процес. Для цього у пацієнтів з'ясовувались основні скарги, серед яких превалювали біль, порушення функції кінцівок, погіршення якості життя. В залежності від локалізації процесу відмічались зміни у скаргах хворих. Ретельний збір анамнезу дозволяв виявити фактори ризику та супутню патологію, що могла призвести до виникнення інфекційного процесу. Важливим було визначення місця початку інфекційного процесу, перебіг даного захворювання та попередні методи його лікування. Приймалось до уваги загальний стан пацієнта та наявність у нього ознак синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), який визначався згідно ознак Погоджувальної конференції торакальних хірургів США (1992). У процесі обстеження ми проводили оцінку зони хірургічного втручання, відмічали наявність чи відсутність локальної гіпертермії, гіперемії та набряку. Приділяли увагу наявності та кількості ран, виникненню норицевих ходів, їх розмір, локалізацію. При наявності виділень з нориці нами оцінювались їх кількість,

колір, консистенція та запах. Наявність норицевого ходу було показом до виконання проби зонда. Для цього у норицевий хід вводили гудзиковий зонд і по мірі його просування визначали результат. Якщо зонд проходив до кістки або імплантата то проба вважалась позитивною, а коли дном були м'які тканини – проба негативна. З допомогою кутоміра визначали об'єм рухів у суміжних суглобах.

Рентгенологічне дослідження проводилось усім пацієнтам, що приймали участь у нашому дослідженні. При госпіталізації пацієнтам виконувалась рентгенографія на стаціонарному апараті «SIEMENS». Для діагностики інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток виконувались рентгенограми у двох проекціях з локалізацією на місці імплантату. Обов'язковою умовою було виконання рентгенограм із захватом двох суміжних суглобів, для виключення розповсюдження інфекційного процесу на них. У випадку генералізації процесу виконувались рентгенографії органів грудної клітки, органів черевної порожнини, черепа та інших анатомічних структур. В умовах операційної нами використовувався мобільний рентгенапарат GMM MAC та електронно-оптичний перетворювач GMM Symbol. У пацієнтів з посттравматичним остеомієлітом та наявним норицевим ходом виконувалась фістулографія з використанням контрастної речовини.

Неодмінним, до загального рентгенологічного обстеження пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, був метод спіральної комп'ютерної томографії. У нашому дослідженні використовувався комп'ютерний томограф «FCT Speedia», що характеризується здатністю на 64 зрізи. Аналіз використання даного методу вказує на його високу діагностичну цінність. Важливим було використання методу спіральної комп'ютерної томографії як у звичайному режимі, так і у режимі контрастування, що значно підсилювало його діагностичні можливості. Деяким пацієнтам призначалась СКТ з об'ємною трьохплосинною реконструкцією зображення на етапі передопераційного планування з метою деталізації типу перелому, наявності зміщення імплантів, розповсюдження інфекційного процесу у довгих кістках

скелета. Основними ознаками інфекції на звичайній рентгенографії та комп'ютерній томографії ми вважали реакцію навколо імпланту, лізис кістки, проблеми з загоєнням кістки (незрощення), секвестрація та утворення періостальної реакції кістки. До переваг методу можна віднести досить чітку верифікацію інфекційних вогнищ і можливість вимірювання та деталізації.

У пацієнтів з вираженим ураженням інфекційним процесом м'яких тканин ми використовували метод магнітно-резонансної томографії (МРТ). Він також дуже чутливий для виявлення морфологічних змін кісток, що робить його особливо корисним для картографування конкретних хірургічних деталей, таких як ступінь ураження кісток і м'яких тканин і наявність секвестрів, запливів, синусових шляхів і/або абсцесів. У деяких хворих спостерігались протипокази до використання даного методу.

Для визначення типу перелому довгих кісток кінцівок у нашому дослідженні використовувалась міжнародна клінічна міждисциплінарна класифікація AO/ASIF (Arbeitsgemeinschaft fur Osteosynthesefragen / Association for the Study of Internal Fixation), що широко застосовується у сучасній травматології та ортопедії.

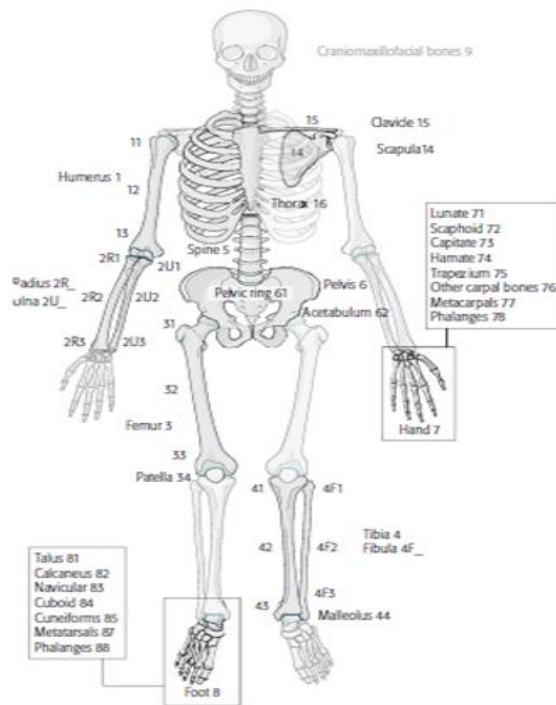


Fig 1 Designation of bone location.

© 2017 by AO Foundation, Davos, Switzerland; Orthopaedic Trauma Association, IL, US

Рис. 2.1. Міжнародна міждисциплінарна класифікація AO/ASIF.

Для оцінки ступеню пошкодження м'яких тканин та шкірних покривів при характеристиці відкритих переломів ми використовували загально визнану класифікацію Gustilo-Anderson. Перевагою даної класифікації є простота та розповсюдженість використання. У таблиці 2.3 наведена класифікація Gustilo-Anderson.

Таблиця 2.3

Класифікація відкритих переломів Gustilo-Anderson

Тип	Опис
I	Рана шкіри менш ніж 1 см
	Чиста
	Простий тип перелому
II	Рана шкіри більш ніж 1 см
	Пошкодження м'яких тканин, не велике
	Відсутність клаптів або відривів
	Простий тип перелому
III	Високоенергетичні пошкодження з великим пошкодженням м'яких тканин
	Або уламковий перелом, сегментарний перелом, дефект кісткової тканини незалежно від розмірів рани
	Або тяжке розчавлення
	Або судинні порушення, що потребують відновлення
	Або тяжка контамінація, включаючи сільськогосподарські
III A	Кістки адекватно покриті м'якими тканинами незважаючи на їх велике пошкодження
III B	Велике пошкодження м'яких тканин із відшаруванням окістя
	Значна контамінація рани
III C	Відкритий перелом із пошкодженням артерії, що потребує відновлення

Для характеристики величини сегментарного дефекту ми користувались класифікацією Масленнікова Е.Ю. (1996), який поділив дефекти на крайові, малі (2-4 см), середні (5-9 см), великі (10-12 см) та субтотальні (до 2/3 довжини

сегмента), де кожна ступінь сегментарного дефекту має конкретний розмір у сантиметрах.

Важливу роль у комплексній діагностиці імплантасоційованої інфекції приділяють лабораторним методам діагностики. Представлені в роботі дослідження проводились в лабораторії біохімії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» під керівництвом проф. Магомедова С.М. Усім 100,0 % пацієнтів було проведено загальноклінічне лабораторне обстеження, що включало в себе загальний аналіз крові, сечі, глюкозу крові, біохімічне дослідження крові, коагулограма, аналіз крові на RW та інші. Особлива увага приділялась показникам білої крові (лейкоцитоз, лейкопенія, наявність юних форм лейкоцитів), рівень ШОЕ, вміст гемоглобіну у крові. У біохімічному аналізі крові нами оцінювались концентрація загального білка в сироватці крові, рівня білірубіну, креатиніну, глюкози та визначення вмісту електролітів у крові: натрію (Na), калію (K). Для визначення інших біохімічних показників використані наступні методики: активність колагенази визначали за методом Lindy S., Halme J.; глікозаміноглікани в сироватці крові – орциновим методом за Кляцкіним С.А. і Ліфшиц Р.І.; фракції гідроксипроліна виділяли за Frey S. із сироватки крові, а гідроксипролін в них визначали за методом Stegemann H. Вміст кальцію, неорганічного фосфору визначали з допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Cobas-311 з використанням набору реактивів (Roshe diagnostics, Німеччина). Електроліти визначали з допомогою автоматичного аналізатора електролітів Easulyte (Medica, США) Na/K/Ca/pH з використанням набору реактивів. Дослідження системи згортання крові (коагулограми) включало визначення протромбінового індексу (ПТІ), активованого часткового тромбoplastиного часу (АЧТЧ), рівня фібриногену, МНВ, D-димеру. Моніторинг результатів системи згортання крові, загальноклінічного, біохімічного аналізів здійснювався в динаміці, починаючи з моменту госпіталізації до виписки пацієнта.

Мікробіологічне дослідження має ключову роль у діагностиці

імплантасоційованої інфекції. Представлені в роботі дослідження проводились в лабораторії мікробіології ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» під керівництвом к.мед.н. Лютко О.Б. Дослідження зразків є обов'язковим компонентом діагностичного пошуку при підозрі на інфекційне ускладнення у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток, а наявність стійкої гіпертермії, лейкоцитозу та інших дотичних проявів – є безумовним показом до проведення цього дослідження. У своєму дослідженні ми аналізували матеріал з 5 або більше глибоких зразків тканини або рідини, в ідеалі з межі імплантат–кістка. Щоб уникнути перехресного зараження та звести до мінімуму маніпуляції з цільовою зоною під час цієї процедури ми застосовували «техніка без дотику» і використовували окремі хірургічні інструменти, для кожного отриманого зразка. У нашому дослідженні ми виконали 2444 мікробіологічні проби у 423 пацієнтів, що становило у середньому $5,8 \pm 0,7$ проб. За локалізацією у пацієнтів з ураженням верхньої кінцівки в середньому 4,2 проби, стегна – 6,7 проб, а гомілки – 5,5 проби. Якщо у хворого отримали позитивний мікробіологічний результат у двох пробах, то це було ознакою імплантасоційованої інфекції.

Культуральне дослідження клінічного матеріалу виконували відповідно діючим методичним рекомендаціям. Чутливість виділених культур до антибіотиків досліджували та інтерпретували відповідно до вимог EUCAST (2014) та Наказу № 167 МОЗ України (2007). Досить інформативним було серологічне обстеження пацієнтів масиву дослідження. У роботі ми визначали рівень прокальцитоніну (PCT), С-реактивного білку (СРБ), антистрептолізину-О, титри антитіл до *S.aureus* та культур мікроорганізмів, виділених з клінічного матеріалу конкретних хворих. За діагностичні рівні PCT приймали $\geq 0,5$ пг/мл, СРБ приймали ≥ 6 мкг/мл, АСЛ-О – > 200 МО/мл, антистафілококових антитіл – $\geq 1:640$, аутокультур – відповідно офіційним рекомендаціям. Для визначення концентрацій PCT, СРБ та АСЛ-О використовували діагностичні реагенти виробництва “Human Wiesbaden, Germany”. Для виявлення в сироватці крові антистафілококових антитіл, виконували реакцію аглютинації з грітою при 65°C полівакциною з добових агарових культур 3 штамів *S.aureus*, виділених від

хворих з остеомієлітом; антитіл до виділених від хворих культур – таку ж вакцину з аутоштаму, гріту чи живу.

Для більш точної діагностики імплантасоційованої інфекції ми використовували гістологічний метод. Вилучені фрагменти тканин фіксували 10 %-ним формаліном, декальцинацію шматочків проводили 5 %-ною азотною кислотою, матеріал заливали у целоїдин, одержували зрізи товщиною до 10 мкм, та фарбували гематоксилін-еозином і гематоксилін-пікрофуксином за ван Гізоном. Кісткові фрагменти, що вилучались для гістологічного дослідження використовувались як цілісний препарат. Гістологічні дослідження проводилися на мікроскопах Olympus CX-41 і МБС-2. Свідоцтво про атестацію лабораторії патоморфології ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» № ПТ-80/15 видане 12.03.2015 ДП «Всеукраїнський державний науково-виробничий центр стандартизації, метрології, сертифікації та захисту прав споживачів» (ДП «Укрметртестстандарт»).

У нашому дослідженні широко використовувався імунологічний метод. Представлені в роботі дослідження проводились в лабораторії імунології ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» при сприянні к.мед.н. Дехтяренко Н.О. Для оцінки імунологічного статусу хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток проводились дослідження клітинної, гуморальної ланок імунітету, визначення рівнів циркулюючих імунних комплексів (ЦК), фагоцитарної активності нейтрофілів та моноцитів. Для характеристики клітинної ланки імунітету ми визначали у периферичній крові рівень лімфоцитів та їх субпопуляцій за кластерами диференціювання з моноклональними антитілами: Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-супресорів, НК-клітин, В-лімфоцитів та відповідно CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+клітин. Крім того, для визначення абсолютного числа лімфоцитів використовували параметри загального аналізу крові – відносна кількість лімфоцитів (%) в периферичній крові. Для характеристики гуморальної ланки імунітету досліджували рівні цитокінів, серед яких ми вибрали фактор некрозу пухлин

(ФНП), інтерлейкін -6 (ІЛ-6) та інтерлейкін -10 (ІЛ-10). Вміст імуноглобулінів класів А, М та G у сироватці крові визначали загальноприйнятим методом простої радіальної імунодифузії в агарі (Mancini G., et al, 1965). Рівні циркулюючих імуних комплексів встановлювали за методом преципітації у 3,5 % поліетиленгліколі (ПЕГ). Результати оцінювали за допомогою спектрофотометру при довжині хвилі 450 нм та визначали відсоток пропускання за шкалою Т. Активність фагоцитозу макрофагів та нейтрофільних гранулоцитів вивчали за фагоцитарним індексом (ФІ) – кількістю клітин з фагоцитованим матеріалом та фагоцитарним числом (ФЧ) – середньою кількістю часток латексу, поглинутих одним фагоцитом. Функціональну спроможність фагоцитів вивчали з допомогою кисень-залежної активності бактерицидних систем в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест).

Аналіз генетичних досліджень

Для аналізу нами відібрано групу з 56 осіб, у яких була діагностована бактеріальна інфекція області хірургічного втручання, або травматичний остеомиєліт довгих кісток кінцівок, після остеосинтезу, з приводу травматичних переломів. В досліджувану групу ми обрали виключно ті випадки, коли остеосинтез проведений коректно, без явних помилок, сучасними фіксаторами. Хворі залучені у дослідження знаходились на стаціонарному лікуванні у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ “Інститут травматології та ортопедії НАМН України” з 2011 по 2020 рр. В переважній більшості хворих був виявлений мікробний агент – 87,5 %, в 75,5 % грам позитивна флора (у 13,5 % з цих випадків резистентна).

Середній вік пацієнтів складав $43,1 \pm 14,6$ років. Серед пацієнтів переважали чоловіки 39 (69,6 %), а жінок було 17 (30,4 %). 37 пацієнтам (67,2%) для фіксації уламків застосовувались накісткові пластини, а 18 (37,8%) – блокуючі інтрамедулярні стержні. Інфекційний процес у ділянці оперативного втручання виник в різні терміни після оперативного втручання – від двох тижнів до 12 років, середній термін склав 1,5 роки. За локалізацією переважали стегнова

кістка – 23 випадки, великогомілкова 20 та по одному випадку плечова та променева кістки. Травматичний остеомієліт, як наслідок лікування закритих переломів, спостерігався в 36 випадках (65,4 %), відкритих – 20 (34,6 %). Також для аналізу ми виділили дві підгрупи пацієнтів, відповідно до перебігу інфекційного процесу – не рецидивуючий та рецидивуючий остеомієліт. При не ускладненому (не рецидивуючому) перебігу після проведеного лікування з сануючим оперативним втручанням, пацієнти одужали та при віддаленому спостереженні не мали рецидивів інфекційного процесу – 20 випадків (35,7 %). Відповідно, ускладнений (рецидивуючий перебіг) – неефективне лікування при видаленні металоконструкцій з рецидивом інфекції спостерігали у 36 випадках (64,3 %). В якості групи контролю використовували дані популяційних частот для осіб європейської популяції, які було взято із відкритої бази даних проекту “1000 Genomes”.

Для молекулярно-генетичного аналізу проводили виділення ДНК із зразків периферійної крові за допомогою набору “Quick-DNA Mini Prep Plus Kit” (Zymo Research, США) згідно інструкції. Визначення варіантів генів *PON1* (C108T, rs705379) та *IL1B* (C3954T, rs1143634) здійснювали за модифікованими протоколами із використанням методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) шляхом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) [8, 19].

Фрагменти ДНК генів *PON1* та *IL1B* ампліфікували із використанням комерційного набору “DreamTaq Green PCR Master Mix” (Thermo Scientific, США) та специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина) із дотриманням стандартної методики полімеразної ланцюгової реакції. Продукти ампліфікації гідролізували за допомогою ендонуклеаз рестрикції (Thermo Scientific, США).

Статистичну обробку даних виконували із використанням програм Microsoft Excel Pro Plus 2016 та SPSS v.27. Генотип і частоти алелів у випадковій і контрольній групах аналізували за допомогою тесту χ^2 . Асоціацію варіантів досліджуваних генів із ризиком розвитку бактеріального остеомієліту та його

ускладненого перебігу досліджували за допомогою розрахунку показника відношення шансів (OR) у межах 95 % довірчого інтервалу (CI). Відмінності вважали вірогідними для всіх видів аналізу при рівні значущості (p) менше 0,05.

2.5 Статистична обробка отриманих результатів

Визначення науково обґрунтованих висновків не можливо без статистичної обробки отриманого матеріалу. Для вирішення цілей та задач дослідження ми застосовували порівняння деяких величин, а саме ретроспективного та проспективного масиву дослідження. З метою визначення переваги будь-якої з груп потрібно визначити різницю між вибірковими середніми. Однак, як відмічається у сучасних наукових дослідженнях, вибіркові показники є величини випадкові і можуть коливатись навколо генеральних параметрів сукупності. На ознаку можуть впливати не тільки системно діючі показники, а і чисто випадкові причини. У нашому дослідженні ми опирались на статистичну гіпотезу, що являє собою припущення про невідомі генеральні параметри, які виражені у термінах вірогідності й можуть бути перевірені з допомогою вибіркових показників. Ми використовували нульову гіпотезу, тобто вважали, що між генеральними параметрами груп порівняння різниця дорівнює нулю, і відмінності, що спостерігаються між вибірковими показниками носять не систематичний, а виключно випадковий характер. Відомо, що для перевірки будь-якої гіпотези необхідно опиратись на деяку сукупність припущень, з яких виводять формули необхідні для перевірки. Методи статистичної обробки клінічних даних для перевірки існування гіпотези поділяють на параметричні та непараметричні.

Для статистичної обробки клінічного матеріалу дослідження нами було використано непараметричний метод. У нашому випадку використовувались рангові оцінки відмінностей між вибірковими сукупностями. Причинами вибору саме цього методу було прагнення уникнути необхідності перевірки вибірки на нормальність розподілу, розрахунку середніх значень та показників варіювання вибірки, однак точно визначити тенденцію зміни параметру.

Враховуючи вищенаведене, для виконання завдань даного дослідження ми обрали таку методологію обробки отриманого матеріалу. Для визначення вірогідності явища був використаний метод дисперсійного аналізу за непараметричною методикою, а саме визначення критерію Фрідмана за формулою:

$$\chi^2 R = \frac{12 \sum (\sum R_i)^2}{n a (n + 1)} - 3 n (a + 1) \quad (2.4)$$

де $\sum R_i$ – сума рангів у кожній градації;

n – чисельність варіантів у кожній градації;

a – число градацій.

Отримане значення $\chi^2 R$ порівнювалося із значенням $\chi^2 R$ стандартне у таблиці Снедекора при $k = 1$.

Враховуючи чисельність ознак, що аналізуються та необхідність забезпечення одноманітності результативних показників, для здійснення коректного порівняння нами була обрана методика обрахування коефіцієнту поліхоричного показника зв'язку, запропонована К. Пірсоном. Розрахункові формули:

$$C = \sqrt{\frac{\chi^2}{\chi^2 + N}} = \sqrt{\frac{\phi^2}{\phi^2 + 1}} \quad (2.5)$$

$$\phi^2 = \left(\frac{\sum_{k=1}^n \frac{f_{xy}^2}{\sum f_x \sum f_y}}{n} \right) - 1 \quad (2.6)$$

$$\chi^2_{\phi} = N \cdot \phi^2$$

C - поліхоричний показник зв'язку;

ϕ^2 - показник взаємного сполучення;

χ^2 - критерій вірогідності Пірсона

$\sum f_x$ і $\sum f_y$ - сума частот по рядках та стовпцях тієї ж таблиці;

$N = \sum f_x + \sum f_y$ - загальна сума частот, або об'єм вибірки.

Враховуючи результати досліджень з теорії статистики, що були проведені Yol D., Candell M., в 1959 році, можливе таке визначення результатів вказаних розрахункових показників зв'язку:

- показник взаємного сполучення ϕ^2 означає спростування “нуль-гіпотези” за умови, що його значення більше за 0 та дозволяє встановити наявність позитивного зв'язку між ознаками, які були піддані аналізу;
- поліхоричний коефіцієнт зв'язку C може визначати інтенсивність прояву сполучення, або силу зв'язку між ознаками, притому визначальними є такі межі значень: 0,1000 – слабкий, 0,1000 – 0,2900 – помірний, 0,3000 – 0,4900 – виражений, 0,5000 та більше – сильний зв'язок.

Розраховані значення критерію вірогідності Пірсона порівнювалися з критичними значеннями його в таблицях Снедекора із застосуванням обсягу помилки в 5 % та ступеню волі ($K = 1$), що обумовлене впливом закону діз'юнкції, як це вже було наведене вище. Аналіз зв'язку ознак інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу, що вивчалися за даною методикою, проводилося як всередині груп, так і між групами, що дозволило уніфікувати результати статистичного аналізу та забезпечити коректне порівняння із застосуванням законів формальної логіки. Статистичну обробку отриманого матеріалу проводили за допомогою стандартної статистичної комп'ютерної системи «Microsoft Excel», адаптованої для медико-біологічних досліджень.

Таким чином, завершуючи даний розділ можна констатувати, що обрана та використана програма й методологія проведення нашого дослідження відповідає вимогам критеріїв доказової медицини і дозволяє отримати досить вірогідні результати та дійти обґрунтованих висновків.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ПРИЧИН РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ДОВГИХ КІСТОК

3.1 Загальні положення

Існують доведені беззаперечні переваги остеосинтезу кісток при переломах, завдяки можливості проведення точної репозиції уламків, жорсткості фіксації тощо, що ставить цей метод в число необхідних хірургічних процедур. Але навіть технічно бездоганно виконана операція якісним імплантатом не завжди запобігає міграції гвинтів або перелому пластини, а задовільний результат лікування не гарантований при консолідації перелому у правильному положенні. Удосконалення остеосинтезу не дозволяє уникнути незадовільних результатів, що спостерігаються у всіх клініках світу.

Загальне уявлення про розвиток інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток не можливе без вивчення причин його виникнення. Світова практика вивчення даної проблеми ґрунтується на визначенні відомих та дослідженні нових факторів виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу. Визначення впливу таких факторів, як: обставини виникнення травми, механізм травмування, є пріоритетними темами досліджень у спеціалістів ортопедів. Важливим є виявлення механізму дії факторів ризику, таких як: алкоголізм, паління, цукровий діабет та інші, що було пріоритетною ціллю у даному розділі.

Для більш повної характеристики інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток нами проводився клініко-нозологічний аналіз. Визначення даної характеристики а також її вплив на розвиток інфекційних ускладнень є суттєвим доповненням загальної характеристики патологічного процесу. Встановлення ролі прогностичних чинників, які впливають на процеси

розвитку інфекційних ускладнень, дозволяють поглибити розуміння механізмів формування патологічного ланцюга, а також оптимізувати лікування хворих.

3.2 Аналіз причин розвитку травматичного процесу у пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу

Важливою складовою клініко-епідеміологічної характеристики інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток є визначення причин виникнення травми. Обставини виникнення переломів, на нашу думку, вказують на можливий типовий травмуючий фактор, що може призводити до розвитку інфекційного процесу після остеосинтезу довгих кісток. Вивчення впливу причинних факторів виникнення переломів дозволить прогнозувати виникнення інфекційних ускладнень у цієї категорії пацієнтів.

Для визначення впливу травмогенезу у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток нами проведений інтегральний аналіз розподілу за ознакою «механізм травми» в групах ретроспективного масиву. Результати аналізу наведено у таблиці 3.1.

Аналіз даних проведеного дослідження травмогенезу пошкоджень серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток вказав на деякі особливості розподілу. Результати аналізу у основному масиві відрізнялись від результатів у групах дослідження. Так, у загальному масиві лідируючою причиною переломів довгих кісток в результаті яких виник інфекційний процес було ДТП. Ця причина була виявлена у 52,6 % пацієнтів у загальному масиві і в ранговому розподілі вони займали перше місце. У першій групі пацієнтів з причиною травми ДТП було дещо більше загального рівня і вони також займали перше рангове місце. У другій групі пацієнтів з причиною травми ДТП було виявлено у 37,3 % випадків. Ранговий розподіл розмістив їх на друге місце. Варто зауважити, що причина травми ДТП серед пацієнтів першої групи зустрічалась у більш ніж у 1,5 рази частіше ніж серед пацієнтів другої групи.

Таблиця 3.1

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою травматизму

Види травматизму	1 група			2 група			Загал. масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
Вуличний	16	10,8	3	4	6,8	3	20	9,8	3
Виробничий	7	4,7	4	3	5,1	4	10	4,8	4
ДТП	87	58,8	1	22	37,3	2	109	52,6	1
Побутовий	33	22,3	2	25	42,4	1	58	28,0	2
Військовий	5	3,4	5	4	6,8	3	9	4,3	5
Комбінований	-	-	-	1	1,7	5	1	0,5	6
Загалом	148	100,0	-	59	100,0	-	207	100,0	-

Друге рангове місце у загальному масиві реєструвалось серед пацієнтів з побутовою причиною травми. В 28,0 % пацієнтів у загальному масиві саме побутова травма стала причиною перелому довгих кісток. Серед пацієнтів першої групи ця причина зустрічалась дещо рідше – 22,3 % випадків. Як і у загальному масиві в ранговому розподілі ці пацієнти займали друге місце. Серед пацієнтів другої групи подібна причина виявлялась у 42,4 %, що майже вдвічі частіше ніж у першій групі. У другій групі саме ці пацієнти займали переважачі позиції і були розміщені на першому ранговому місці.

Пацієнти з вуличним травматизмом у загальному масиві реєструвались у місці. У першій групі цей вид травматизму зустрічався у 10,8 % випадків і також займав третє рангове місце. У другій групі пацієнти з вуличним травматизмом

спостерігались у 6,8 % випадків, що у більш ніж у 1,5 рази рідше ніж серед пацієнтів першої групи. Як і в групі порівняння, у другій групі ці пацієнти займали третє рангове місце.

Четверте рангове місце у загальному масиві і групах порівняння займали пацієнти з виробничим травматизмом. Як в першій групі, так і в другій – цей вид травматизму зустрічався майже з однаковою частотою і коливався в межах 5 %. Пацієнти з військовим травматизмом зустрічались у 4,3 % випадків загального масиву. Ранговий розподіл у загальному масиві розмістив їх на п'ятому місці. У першій групі пацієнти з подібним видом травматизму зустрічались у 3,4 % випадків і також займали п'яте рангове місце. Серед пацієнтів другої групи військовий травматизм зустрічався у 6,8 %, що удвічі частіше ніж серед пацієнтів першої групи. Ранговий розподіл другої групи розмістив їх на третє місце. Найрідше у загальному масиві зустрічались пацієнти з комбінованим механізмом травми. Подібні пацієнти зустрічались лише у другій групі і у ранговому розподілі займали останнє п'яте рангове місце у цій групі.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 дорівнював 0,7602, поліхоричний показник зв'язку C 0,6571, критерій вірогідності Пірсона χ^2 20,8449. Вказані показники свідчать, що між ознакою причина травми і виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 157,3614 $\geq \chi^2_{st}$

Таким чином, проведений аналіз причин виникнення травми у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток вказав на такі особливості розподілу:

серед пацієнтів після остеосинтезу пластиною основною причиною травми було ДТП, а серед пацієнтів після остеосинтезу БІОС – побутова травма;

ійськова травма була причиною пошкоджень удвічі частіше серед пацієнтів після остеосинтезу БІОС, а виробнича травма зустрічалась з однаковою частотою в обох групах спостереження.

Іншим аспектом у виявленні причинних факторів виникнення інфекційного процесу є визначення механогенезу пошкоджень, що викликали інфекційні ускладнення після остеосинтезу. Для цього нами проведений інтегральний аналіз механогенезу пошкоджень у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Результати аналізу наведені у таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою механізму травми

Механізм травми	1 група			2 група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
Падіння	47	31,7	2	24	40,7	1	71	34,3	2
Прямий удар	66	44,6	1	20	33,9	2	86	41,5	1
Стиснення	29	19,6	3	11	18,6	3	40	19,3	3
Комбінований	6	4,1	4	4	6,8	4	10	4,8	4
Загалом	148	100,0	-	59	100,0	-	207	100,0	-

У механогенезі пошкоджень серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток виявлено деякі особливості розподілу. Так, у загальному масиві найчастіше виявились пацієнти з механізмом травми – прямий удар, що було виявлено у 41,5% випадків. У першій групі подібні пацієнти зустрічались у 44,6 % випадків і у ранговому розподілі займали перше рангове місце. Серед пацієнтів другої групи прямий удар був механізмом травми у 33,9 % пацієнтів, що у 1,3 рази рідше. У ранговому розподілі дані пацієнти знаходились на другому ранговому місці.

Друге рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з механізмом травми падіння. Даний механізм травми зустрічався у 34,3 % пацієнтів загального масиву. Подібна тенденція спостерігалась і у першій групі, де пацієнти з таким механізмом травми зустрічались у 31,7 % випадків і займали також друге рангове місце. У другій групі пацієнтів з механізмом травми падіння було значно більше і вони виявлялись у 40,7 % випадків. Пацієнти з цим механізмом травми частіше зустрічались у розподілі другої групи і займали перше рангове місце у цій групі. Третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з механізмом травми стиснення. Такий механізм травми виявлявся у 19,3 % пацієнтів загального масиву. В обох групах спостереження визначався майже однаковий відсоток пацієнтів з таким механізмом травми. Як і в загальному масиві, у групах порівняння ці пацієнти займали третє рангове місце. Найрідше в загальному масиві зустрічались пацієнти з комбінованим механізмом травми. Це було виявлено у 4,8 % пацієнтів загального масиву. У групах порівняння пацієнти з таким механізмом пошкодження зустрічались із такою ж частотою і також займали четверте рангове місце.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,8801, поліхоричний показник зв'язку C 0,4681, критерій вірогідності Пірсона χ^2 18,8784. Виявлені результати свідчать, що між ознакою механізм травми і виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а наведені положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 182,1807 \geq χ^2_{st} 7,8155) ($p \leq 0,05$).

Таким чином, проведений аналіз масиву дослідження та груп порівняння за ознакою механізм травми показав:

еред пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною найчастіше був високоенергетичний механізм травмування у вигляді прямого удару, що було виявлено у 44,6 %

випадків, однак низькоенергетичні механізми, такі як падіння та стиснення, разом переважали в цій групі у 1,1 рази; серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями в результаті БІОС найчастіше зустрічались низькоенергетичні механізми травми (такі як падіння і стиснення), що було виявлено у 59,3 % та у 1,7 разів частіше ніж високоенергетичний механізм травми прямий удар.

3.3 Визначення факторів ризику виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток

Фактори, що сприяють виникненню інфекційних ускладнень, класично поділяються на такі, які пов'язані з пацієнтом (старший вік; супутні захворювання, включаючи цукровий діабет, ожиріння, погане харчування, злоякісні новоутворення та куріння); пов'язані з травмою (ступінь енергії травми, тяжкість пошкодження м'яких тканин, рана); забруднення та складність перелому, а також пов'язані з хірургічним втручанням (період часу від травми до операції, тривалість операції, потреба в переливанні крові та емпірична антибіотикотерапія). У нашому дослідженні ми оцінювали не тільки вплив цих факторів на виникнення інфекційних ускладнень серед пацієнтів груп порівняння, а і визначали вплив цих факторів у пацієнтів із закритими та відкритими переломами.

Аналіз впливу факторів ризику виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів масиву дослідження із закритими переломами наведено у таблиці 3.3.

Аналіз впливу факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу виявив такі результати. Так, у загальному масиві найчастіше виявлявся вплив високоенергетичної травми. Цей ризикотворюючий фактор спостерігався у 52,6 % пацієнтів загального масиву. У ранговому розподілі пацієнти з високоенергетичною травмою займали перші позиції. У групах спостереження виявлена різниця: серед пацієнтів першої групи цей фактор ризику зустрічався у 58,8 % пацієнтів, а у другій групі таких пацієнтів

було у більш ніж в 1,5 рази менше. У ранговому розподілі дані пацієнти займали перше рангове місце, а у другій – лише третє місце.

Таблиця 3.3

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою впливу факторів ризику

Фактори ризику	1 група			2 група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
Перелом типу А	40	27,0	5	38	64,4	1	78	37,7	4
Перелом типу В	79	53,4	2	15	25,4	5	94	45,4	2
Перелом типу С	29	19,6	7	6	10,2	8	35	16,9	7
Високоенергетична травма	87	58,8	1	22	37,3	3	109	52,6	1
Помилки	33	22,3	6	20	33,9	4	53	25,6	5
Паління	61	41,2	3	25	42,4	2	86	41,5	3
Алкоголізм	20	13,5	10	7	11,9	7	27	13,0	10
Цукровий діабет	13	8,8	14	3	5,1	11	16	7,7	14
Ожиріння	16	10,8	12	4	6,8	10	20	9,7	12
Артеріальна недостатність	11	7,4	15	4	6,8	10	15	7,2	15
Венозна недостатність	14	9,5	13	5	8,5	9	19	9,2	13
Поєднана травма	18	12,2	11	10	16,9	6	28	13,5	9
Множинна травма	27	18,2	8	6	10,2	8	33	15,9	8
Початок на фоні інфекції	3	2,0	16	1	1,7	13	4	1,9	16
МОС після ЧКО сегменту	22	14,9	9	2	3,4	12	24	11,6	11
МОС в перші 12 годин	45	30,4	4	1	1,7	13	46	22,2	6

Варто зауважити, що серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною високоенергетична травма була впливовим фактором

ризиком, в той час у пацієнтів після остеосинтезу БІОС цей фактор не був ключовим.

Друге рангове місце серед факторів ризику у загальному масиві були переломи типу В за класифікацією АО. Цей фактор ризику був виявлений у 45,4 % пацієнтів основного масиву. Серед пацієнтів першої групи переломи типу В були виявлені в більш ніж у половині випадків. У ранговому розподілі першої групи вони також займали друге рангове місце. Дещо іншою була ситуація у другій групі. Цей ризикстворюючий фактор був виявлений лише у 25,4 % пацієнтів, що у більш ніж удвічі рідше ніж серед пацієнтів першої групи. Переломи типу В за класифікацією АО не були основним ризикстворюючим фактором у цій групі і займали п'яте рангове місце. На третьому ранговому місці у загальному масиві був фактор ризику паління. Варто зауважити, що у загальному масиві і в обох групах спостереження цей фактор зустрічався з однаковою частотою, однак у другій групі займав друге рангове місце.

У 37,7 % пацієнтів загального масиву інфекційний процес виник при лікуванні переломів типу А за класифікацією АО, вони зайняли четверте рангове місце у розподілі. У першій групі такі пацієнти зустрічались значно рідше і тому займали п'яте рангове місце. Кардинально іншою була ситуація у другій групі. Такі прості переломи як причина інфекційних ускладнень спостерігались у 64,4 % пацієнтів другої групи і займали лідируючі позиції у ранговому розподілі.

У чверті пацієнтів загального масиву ми виявили помилки у виконанні остеосинтезу. У загальному масиві вони займали п'яте рангове місце. Серед пацієнтів першої групи помилки остеосинтезу були зафіксовані у 22,3 % випадків і займали шосте рангове місце у розподілі. В другій групі кількість помилок як причина інфекційних ускладнень була більшою, вони зустрічались у третини пацієнтів цієї когорти. На нашу думку, такий високий рівень помилок серед пацієнтів після остеосинтезу БІОС пов'язаний з більшою технічною складністю та потребою у більшій кваліфікації оперуючих лікарів.

Шосте рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з проведеним у перші 12 годин після травми остеосинтезом. Даний ризикстворюючий фактор спостерігався у 22,2 % пацієнтів загального масиву. Цікавим виявився розподіл цього фактору ризику у групах спостереження. Так, якщо серед пацієнтів першої групи МОС у перші 12 годин виявлявся у 30,4 % і займав четверте рангове місце у розподілі, то у другій групі цей ризикстворюючий фактор був виявлений лише у 1,7 % випадків і займав тринадцяте рангове місце. Як виявилось, МОС у перші 12 годин пацієнтам, яким планувався БІОС майже не проводився.

Тяжкі багатоуламкові переломи типу С за класифікацією АО як ризикстворюючий фактор зустрічались у 16,9 % пацієнтів. Саме вони у загальному масиві займали сьоме рангове місце. Цей фактор ризику також мав різну частоту у групах спостереження. Якщо у першій групі такі пацієнти зустрічались у 19,6 % випадків, то серед пацієнтів другої групи майже вдвічі рідше. Ранговий розподіл також відрізнявся: якщо у першій групі вони займали сьоме місце, то у другій групі – восьме. У загальному масиві восьме рангове місце займали пацієнти з множинною травмою в анамнезі. Як і у попередній когорті, цей ризикстворюючий фактор значно частіше зустрічався у пацієнтів після остеосинтезу пластинами. У першій групі множинна травма зустрічалась у 1,8 разів частіше ніж у другій. Дещо іншою була картина у пацієнтів з поєднаною травмою. У загальному масиві ці пацієнти спостерігались у 13,5 % випадків. У першій групі поєднана травма, як фактор ризику зустрічалась у 12,2 % випадків, що розмістило її на одинадцяте рангове місце. Серед пацієнтів другої групи поєднана травма виявлялась у 16,9 % і тому розмістилась на шостому ранговому місці. Приблизно на одному рівні в загальному масиві й у групах спостереження виявлявся ризикстворюючий фактор алкоголізм. Однак у ранговому розподілі виявлялась різниця: незважаючи на те, що у відносному значенні алкоголізм зустрічався частіше серед пацієнтів першої групи – у ранговому розподілі вони займали десяте рангове місце, у другій групі – сьоме.

Одинадцяте рангове місце у загальному масиві займали пацієнти яким проведено остеосинтез після черезкісткового остеосинтезу апаратами

зовнішньої фіксації. Цей ризикстворюючий фактор зустрічався у 11,6 % пацієнтів основного масиву. Серед пацієнтів першої групи таких пацієнтів було дещо більше і вони займали дев'яте рангове місце. У другій групі подібні пацієнти зустрічались у 3,4 % випадків, що у більш ніж в чотири рази рідше та розміщались на дванадцятому ранговому місці. Ожиріння було фактором ризику у 9,7 % пацієнтів загального масиву та займало дванадцяте рангове місце у розподілі. У групах спостереження спостерігався дисбаланс по цьому ризикстворюючому фактору: у першій групі таких пацієнтів було у 1,6 рази більше ніж у другій. Пацієнти з венозною недостатністю зустрічались як у загальному масиві, так і в групах спостереження приблизно з однаковою частотою, різним лише було місце у ранговому розподілі.

У загальному масиві хворі на цукровий діабет займали чотирнадцяте рангове місце і зустрічались у 7,7 % випадків. Пов'язана з ним артеріальна недостатність була виявлена у 7,2 % пацієнтів у загальному масиві і займала п'ятнадцяте рангове місце. Варто зауважити, що розподіл у групах спостереження відповідав розподілу пацієнтів з діабетом, що вказує на те, що ці два ризикстворюючі фактори пов'язані між собою. Найрідшим фактором ризику інфекційного процесу був визначений початок лікування на фоні іншої інфекції. Це було виявлено лише серед пацієнтів першої групи та у 2,0 % випадків.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,5897, поліхоричний показник зв'язку C 0,6090, критерій вірогідності Пірсона χ^2 38,8539. Ці показники свідчать, що між ознакою «фактор ризику» і кісток» існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а наведені положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 122,0679 \geq χ^2_{st} 24,9965) ($p \leq 0,05$).

Таким чином, проведений аналіз масиву дослідження показав наступний розподіл факторів ризику в загальному масиві та у групах спостереження:

серед факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів з

остеосинтезом довгих кісток найчастіше виявлялись високоенергетична травма (52,6 %), та паління (41,2 %), хоча при цьому превалювала група хворих з інфекцією після остеосинтезу переломів типу В (45,4%).

пацієнтів після остеосинтезу пластинами фактори ризику розвитку інфекційного процесу були аналогічними, виявленим у загальному масиві: високоенергетична травма (58,8 %), паління (41,2 %), також з FRI при лікуванні переломів типу В (53,4 %).

еред пацієнтів після БІОС факторами ризику розвитку інфекційного процесу були паління (42,4 %), високоенергетична травма (37,3 %) та, що цікаво, при лікуванні переломів типу А (64,4%).

Для більш точної характеристики виникнення та впливу факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток нами було розраховано та оцінено відношення шансів OR. Цей метод дозволив статистично доведеним шляхом визначити вплив факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів груп спостереження. Результати аналізу відношення шансів (OR) серед пацієнтів груп спостереження наведено у таблиці

Аналіз відношення шансів впливу факторів ризику виявив деякі особливості розподілу. Так, найвищі шанси розвитку інфекційних ускладнень після остеосинтезу пластиною у порівнянні з остеосинтезом БІОС виявив фактор ризику МОС у перші 12 годин. Ризик виникнення інфекційних ускладнень після остеосинтезу пластиною був у 25,26 разів вищий після остеосинтезу БІОС. Важливим фактором було статистична достовірність даного факту ($p < 0,05$). Цей фактор ризику був на першому ранговому місці у розподілі. Майже у 5 разів підвищувало шанси розвитку інфекційного процесу після остеосинтезу пластиною виконання його після черезкісткового остеосинтезу даного сегменту. Цей фактор ризику виявив статистичну достовірність ($p < 0,05$), а у ранговому розподілі друге місце. Значно менше, однак досить великий показник відношення шансів впливу виявляв фактор ризику наявність перелому типу В.

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою відношення шансів впливу факторів ризику

Фактори, %		1 група (%)	2 група (%)	P	OR
Тип перелому	A	27,0	64,4	0,363	0.23 (0.07-1.91)
	B	53,4	25,4	0,011*	3,37 (0.45-4,89)
	C	19,6	10,2	0,212	2,15 (0.33-6,27)
Високоенергетична травма		58,8	37,3	0,007*	2,42 (0,88-9,21)
Помилки		22,3	33,9	0,477	0,49 (0,12-4,58)
Паління		41,2	42,4	0,129	0,95 (0,15-3,02)
Алкоголь		13,5	11,9	0,331	1,15 (0,43-4,74)
Цукровий діабет		8,8	5,1	0,033*	1,79 (0,84-6,23)
Ожиріння		10,8	6,8	0,287	1,66 (1,02-11,09)
АН		7,4	6,8	0,595	0,93 (0,1-5,21)
ВН		9,5	8,5	0,717	1,11 (0,89-11,59)
Поєднана травма		12,2	16,9	0,018*	0,65 (0,31-10,69)
Множинна травма		18,2	10,2	0,149	1,96 (0,99-7,11)
Початок на фоні інфекції		2,0	1,7	0,331	1,18 (0,64-2,87)
МОС після ЧКО		14,9	3,4	0,009*	4,97 (1,55-16,37)
МОС в перші 12 годин		30,4	1,7	0,021*	25,26 (3,78-40,45)

e * - $p < 0,05$ різниця між групами за методами лікування статистично значима.

Вплив цього фактора ризику у 3,37 рази збільшував шанси виникнення інфекційних ускладнень після остеосинтезу пластиною ніж після БІОС. У ранговому розподілі цей показник займав третє рангове місце. Як і у попереднього фактора ризику відношення шансів виявляло статистичну достовірність ($p < 0,05$).

Четвертим за рівнем шансів впливу фактором ризику була високоенергетична травма. Вплив цього фактору ризику підвищував вірогідність

інфекційного процесу після остеосинтезу пластиною у 2,42 рази більше ніж при остеосинтезі БІОС. Ранговий розподіл визначив для цього фактору четверте рангове місце. Відношення шансів розвитку інфекційного процесу при остеосинтезі пластиною після високоенергетичної травми виявило статистичну достовірність ($p < 0,05$). Досить високими були шанси виникнення інфекційного процесу після остеосинтезу пластиною у пацієнтів з переломами типу С, аналіз виявив збільшення шансів виникнення інфекційного процесу у 2,15 разів. Варто зауважити, що незважаючи на високі шанси виникнення інфекційного процесу, цей показник виявився статистично недостовірним. Подібна картина спостерігалась у відношенні шансів впливу фактору ризику «множинна травма». Цей показник вказав, що розвиток інфекційного процесу серед пацієнтів з множинною травмою після остеосинтезу пластиною у 1,96 разів вище, ніж серед пацієнтів після остеосинтезу БІОС. Вказане положення знаходиться поза межами поля вірогідності $p = 0,149$, що може вказувати на сумісний вплив цього фактору ризику та іншого у розвитку інфекційного процесу.

Наявність такого фактору ризику як цукровий діабет у 1,79 разів підвищує шанси виникнення інфекційного процесу в пацієнтів після остеосинтезу пластиною у порівнянні з БІОС. У ранговому розподілі цей фактор ризику займав шосте рангове місце. Вплив цього фактору ризику виявив належність до поля вірогідності ($p < 0,05$). Також як і цукровий діабет, фактор ризику ожиріння теж виявив збільшення шансів розвитку інфекційного процесу після МОС пластинами. Показник шансів дорівнював 1,66, проте у статистичному аналізі виявився недостовірним, однак маючим вплив на інші фактори ризику. Помірне збільшення шансів на виникнення інфекційного процесу після МОС пластинами у порівнянні з БІОС виявили такі фактори ризику, як: початок на фоні інфекції виявились статистично недостовірними, тобто знаходяться поза межами поля вірогідності.

Вплив відношення шансів факторів ризику на розвиток інфекційного процесу після БІОС у порівнянні з МОС пластинами показав на інші особливості

розподілу. Так, найвищі шанси розвитку інфекційного процесу мають пацієнти з наявними переломами типу А. У таких пацієнтів відношення шансів було найвище і становило 0,23. Саме цей фактор ризику мав найбільший вплив на розвиток інфекційного процесу у пацієнтів цієї категорії. Статистичний аналіз виявив, що даний показник знаходиться поза межами поля вірогідності і на нього мають вплив інші фактори ризику. На другому ранговому місці вплив фактору ризику – технічні помилки при виконанні БІОС. Показник OR становив 0,49, що вказує на досить високі шанси впливу даного фактору ризику на розвиток інфекційного процесу після БІОС. Статистичний аналіз не підтвердив достовірність цього показника. Третє рангове місце у відношенні шансів займали пацієнти з поєднаною травмою. Показник OR у пацієнтів з подібним фактором ризику становив 0,65 і виявився статистично достовірним ($p < 0,05$). Шанси впливу на розвиток інфекційного процесу після остеосинтезу БІОС виявили у факторів ризику паління та артеріальна недостатність. Варто зауважити, що обидва показники після статистичної обробки виявились недостовірними, знаходились поза межами поля вірогідності.

Таким чином, проведений аналіз відношення шансів впливу факторів ризику розвитку інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток виявив значну різницю у групах спостереження.

пацієнтів після остеосинтезу пластинами найвищі шанси розвитку інфекційного процесу мали пацієнти з МОС проведеним протягом перших 12 годин після травми, МОС після застосування апаратів зовнішньої фіксації ураженого сегменту, при переломах типу В та цукровим діабетом, що було статистично достовірно ($p < 0,05$).

пацієнтів після БІОС достовірно доведений вплив на розвиток інфекційного процесу був виявлений лише у фактора ризику поєднана травма ($p < 0,05$), вплив інших факторів був недостовірним.

Клініко-нозологічна характеристика інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток

У сучасних дослідженнях важливою складовою є визначення основних характеристик явища. Вона дозволяє визначити особливості виникнення інфекційного процесу у пацієнтів з різними переломами. Інфекційний процес у різних сегментах довгих кісток має свої особливості, які потрібно враховувати у визначенні програми лікування.

Клініко-нозологічна характеристика інфекційних ускладнень базується на визначенні локалізації процесу у різних сегментах довгих кісток після остеосинтезу переломів. Отримані знання про характеристику перелому (локалізація, складність тощо) та виду проведеного остеосинтезу, можливо визначити групи ризику та можливості профілактики ускладнень. Грунтуючись на вищенаведеному, ми вважали за доцільне та необхідне провести аналіз клініко-нозологічної структури масиву дослідження в групах спостереження та провести їх клінічну інтерпретацію.

Для визначення нозологічної структури ми поділили довгі кістки на клініко-анатомічні сегменти, що широко використовується у клінічній практиці. Для більш точної характеристики клініко-нозологічної структури масиву дослідження, а також для визначення типу перелому довгих кісток кінцівок у нашому дослідженні використовувалась міжнародна міждисциплінарна класифікація AO/ASIF (Arbeitsgemeinschaft fur Osteosynthesefragen / Association травматології та ортопедії).

У загальному масиві пацієнтів з остеомієлітом у ділянці плечової кістки було 35, що становило 16,9 % загального масиву. Серед пацієнтів першої групи ураження плечової кістки було виявлено у 26 випадках, що становило 74,3 %. У другій групі подібні пацієнти виявлялись у 9 випадках, що становило 25,7 %.

Розподіл інфекційних ускладнень, що локалізувались у плечовій кістці, наведено у таблиці 3.5.

Аналіз даних таблиці 3.5 вказав на такі особливості розподілу серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу плечової кістки. Так, у загальному масиві найчастіше інфекційні ускладнення виявлялись у пацієнтів з переломами типу 12В. Ця локалізація інфекційного процесу була виявлена більш ніж у третини пацієнтів з переломами плечової кістки. У ранговому розподілі вони займали перше рангове місце. Серед пацієнтів першої групи ця локалізація зустрічалась у 26,9 % пацієнтів і займала друге рангове місце у розподілі. У другій групі подібних пацієнтів було найбільше і така локалізація зустрічалась у 55,5 % випадків. Саме ці пацієнти у другій групі займали перше рангове місце.

Друге рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з локалізацією перелому 13В. Гнійний процес після уламкового перелому нижньої третини плечової кістки зустрічався у 28,6 % пацієнтів. У першій групі пацієнти з переломами 13В зустрічались частіше, у 34,6 % випадків і займали основні позиції в групі. Серед пацієнтів другої групи ця локалізація також зустрічалась, однак утричі рідше ніж у першій групі. Ранжування розмістило їх на третьому місці. У 11,4 % пацієнтів загального масиву спостерігались інфекційні ускладнення після МОС переломів типу 12С, саме вони займали третє рангове місце у загальному масиві. У першій групі ця локалізація зустрічалась дещо рідше, і в результаті займала четверте рангове місце. Дещо іншим був розподіл пацієнтів з локалізацією 12С у другій групі. Пацієнти з переломами 12С у другій групі спостерігались у 22,2 % випадків, що у тричі частіше ніж у першій групі. Ранговий розподіл розмістив їх на другому місці у цій групі.

Таблиця 3.5

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у плечовій кістці

Тип перелому	1 група	2 група	Загальний масив
--------------	---------	---------	-----------------

за АО/ASIF	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
11A	1	3,8	5	-	-	-	1	2,8	5
11B	3	11,5	3	-	-	-	3	8,6	4
11C	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12A	3	11,5	3	-	-	-	3	8,6	4
12B	7	26,9	2	5	55,5	1	12	34,3	1
12C	2	7,7	4	2	22,3	2	4	11,4	3
13A	1	3,8	5	-	-	-	1	2,8	5
13B	9	34,6	1	1	11,1	3	10	28,6	2
13C	-	-	-	1	11,1	3	1	2,8	5
Загалом	26	100,0	-	9	100,0	-	35	100,0	-

Серед пацієнтів загального масиву у 8,6 % пацієнтів було виявлено пошкодження 12А. У ранговому розподілі вони займали четверте місце. Пацієнти з таким пошкодженням зустрічались лише у першій групі і займали там третє рангове місце. З такою ж частотою і ранговим розподілом зустрічались пацієнти з локалізацією перелому 11В. На п'ятому ранговому місці у загальному масиві пацієнти з локалізацією 11А та 13А. Такі переломи виявлялись лише серед пацієнтів першої групи, де вони також займали п'яте рангове місце. Також п'яте рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з переломами 13С. Однак у цьому випадку пацієнти з локалізацією 13С були лише у другій групі, де вони зустрічались значно частіше, що розмістило їх на третє рангове місце. Пошкодження 11С не було виявлено серед пацієнтів груп спостереження і, як наслідок, у загальному масиві.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,3663, поліхоричний показник зв'язку C 0,5177, критерій вірогідності Пірсона χ^2 12,8205. Вказані показники свідчать, що вказані між ознакою локалізація перелому у плечовій кістці і виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а вказані положення знаходиться поза меж поля вірогідності ($\chi^2 12,8205 \leq \chi^2_{st}$

Таким чином, проведений аналіз розподілу локалізації переломів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу плечової кістки виявив такі особливості розподілу:

інфекційні ускладнення після остеосинтезу виникають частіше у пацієнтів з переломами у середній третині плечової кістки, що було виявлено як після остеосинтезу пластиною у 46,1 % випадків, так і після БІОС – 77,7% випадків.

по тяжкості переломів у загальному масиві превалювали переломи типу В за АО/ASIF, що було виявлено у 71,5 % випадків, а у групах спостереження у першій групі у 73,0 % випадків, у другій – 66,6 %.

у групах порівняння, переломи типу С мали достовірний вплив на розвиток інфекції для пацієнтів після БІОС, що виявлено у третини пацієнтів, а після остеосинтезу пластинами вони виявлялись у чотири рази рідше.

Розподіл інфекційних ускладнень, що локалізувались у кістках передпліччя наведено у таблиці 3.6.

Аналіз розподілу інфекційних ускладнень після остеосинтезу кісток передпліччя вказав, що найчастіше у загальному масиві зустрічались пацієнти з переломами променевої кістки у середній третині 2R2 за класифікацією АО. Це пошкодження зустрічалось у 41,2 % пацієнтів загального масиву. У групах спостереження пошкодження променевої кістки також було в лідерах і займало перше рангове місце.

Таблиця 3.6

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у кістках передпліччя

Тип перелому за АО/ASIF	1 група			2 група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
2R1	1	8,3	3	-	-	-	1	5,9	4
2R2	5	41,7	1	2	40,0	1	7	41,2	1
2R3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2U1	1	8,3	3	1	20,0	2	2	11,8	3
2U2	4	33,3	2	1	20,0	2	5	29,4	2
2U3	1	8,3	3	1	20,0	2	2	11,8	3
Загалом	12	100,0	-	5	100,0	-	17	100,0	-

Дещо рідше у загальному масиві виявлялись пацієнти з переломом ліктьової кістки у середній третині, пошкодження 2U2. Цей вид переломів зустрічався у зустрічалося у третині випадків, то у другій групі у 1,7 рази рідше, однак у ранговому розподілі в обох групах займали друге рангове місце. Третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з переломами у проксимальному і дистальному відділах ліктьової кістки. У групах спостереження ці пошкодження ліктьової кістки показали абсолютно ідентичні показники. Найрідше у загальному масиві виявлялись пацієнти з пошкодженнями 2R1, які займали останнє четверте рангове місце. Це пошкодження спостерігалось лише у першій групі, а у другій – не виявлялось. Переломи у дистальному відділі променевої кістки були відсутні у загальному масиві.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2

0,7276, поліхоричний показник зв'язку C 0,6489, критерій вірогідності Пірсона χ^2 12,3692. Вказані показники свідчать, що вказані між ознакою локалізація перелому у кістках передпліччя і виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний сильний зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності ($\chi^2_{12,3692} \leq \chi^2_{st} 11,07$), ($p < 0,05$)

Таким чином, серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу переломів передпліччя найчастіше процес локалізувався у середній третині променевої і ліктьової кістки, що було виявлено у 41,2 % та 29,4 % відповідно, а інші локалізації переломів розмістились майже рівномірно по розподілу.

Розподіл інфекційних ускладнень, що локалізувались у стегновій кістці наведено у таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у стегновій кістці

Тип перелому за AO/ASIF	1 група			2 група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
31A	3	5,8	7	-	-	-	3	4,3	5
31B	7	13,5	4	3	17,6	3	10	14,5	2

31C	10	19,2	2	-	-	-	10	14,5	2
32A	4	7,8	6	4	23,6	2	8	11,7	3
32B	11	21,2	1	9	52,9	1	20	29,0	1
32C	2	3,8	8	1	5,9	4	3	4,3	5
33A	5	9,5	5	-	-	-	5	7,2	4
33B	8	15,4	3	-	-	-	8	11,6	3
33C	2	3,8	8	-	-	-	2	2,9	6
Загалом	52	100,0	-	17	100,0	-	69	100,0	-

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у стегновій кістці виявив, що найчастіше інфекційний процес локалізується у пацієнтів з переломами стегна 12В. Це пошкодження стегна спостерігалось у 29,0 % пацієнтів загального масиву, де займало перше рангове місце. У першій групі такі пацієнти також займали лідируючі позиції, однак виявлялись дещо рідше, у 21,2 % пацієнтів. Серед пацієнтів другої групи пошкодження стегнової кістки 12В виявлялось у більш ніж половині випадків, що у 2,5 рази частіше ніж серед пацієнтів першої групи. Друге рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з переломами стегна 31С. Таке пошкодження було виявлено у 14,5 % пацієнтів загального масиву. У першій групі пацієнти з пошкодженням 31С виявлялись у 19,2 % і також були на другому ранговому місці, а серед пацієнтів другої групи такий перелом стегна виявлений не був. Також друге рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з переломами 31В, які як і пацієнти з переломами 31С зустрічались у 14,5% випадків. У групах спостереження була виявлена значна різниця, якщо у першій групі таких пацієнтів було 13,5 % і вони займали четверте рангове місце, то у другій групі їх було 17,6 % і тут вони знаходились на третьому ранговому місці.

Третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з простими переломами локалізованими у середній третині стегна, тобто переломи 32А. Пацієнти з такими переломами стегна спостерігались у 11,6 % випадків. У першій групі це пошкодження зустрічалось у 7,8 % пацієнтів і у ранговому розподілі займало шосте рангове місце. На відміну від першої групи, у другій групі такі пацієнти зустрічались у тричі частіше, що і розмістило їх на другому ранговому місці у групі. Також третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з пошкодженнями 33В. У цій когорті виявлена різниця у розподілі в групах спостереження: якщо у першій групі пацієнти з таким пошкодженням були виявлені у 9,6 % випадків, то у другій групі вони не виявлялись. Прості переломи дистального відділу стегна 33А займали четверте рангове місце і були виявлені у 7,2 % пацієнтів загального масиву. У першій групі такі пацієнти виявлялись у 9,6 % випадків і займали п'яте рангове місце, а у другій групі подібні пацієнти виявлені не були.

П'яте рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з багатоуламковими переломами у діафізарному відділі стегна, що класифікуються як 32С за класифікацією АО/ASIF. Серед пацієнтів першої групи це пошкодження зустрічалось у 3,8 % випадків і займало восьме рангове місце. У другій групі пошкодження 32С зустрічалось більш ніж у 1,5 рази частіше, що і розмістило його на четверте рангове місце. Також п'яте рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з простими переломами проксимального відділу стегна – пошкодження 31А. Варто зауважити, що структура розподілу даного пошкодження у групах спостереження була різною. Так, якщо у першій групі це пошкодження зустрічалось у 5,8 % і займало сьоме рангове місце у розподілі, то у другій групі пацієнтів з таким типом переломів виявлено не було.

Найрідше у загальному масиві зустрічались пацієнти з переломами стегна 33С, що спостерігалось у 2,9 % випадків. У першій групі подібні пацієнти виявлені у 3,8 % випадків і займали восьме останнє рангове місце. Серед пацієнтів другої групи подібні пошкодження виявлені не були.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,9004, поліхоричний показник зв'язку C 0,6883, критерій вірогідності Пірсона χ^2 62,1276. Вказані показники свідчать, що між ознакою локалізація перелому у стегновій кістці і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний сильний зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності ($\chi^2_{62,1276} \geq \chi^2_{st} 15,507$), ($p < 0,05$).

Таким чином, проведений інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у стегновій кістці виявив такі особливості розподілу:

перед пацієнтів із інфекційними ускладненнями після остеосинтезу стегна найчастіше виявлялись пошкодження діафізарного відділу стегна, що було виявлено у 44,9 % пацієнтів, у третини пацієнтів визначалось пошкодження проксимального відділу стегна і у 21,7 % пацієнтів пошкодження дистального відділу стегна.

першій групі превалювали пацієнти з локалізацією перелому у проксимальному відділі стегна (38,5 %), у діафізі стегна (32,8 %) та у дистальному відділі стегна (28,8 %).

другій групі превалювали пацієнти з переломами діафізарного відділу стегна (82,3 %) та з переломами у проксимальному відділі стегна (17,7 %), а пацієнтів із пошкодженнями у дистальному відділі стегна виявлено не було.

Розподіл інфекційних ускладнень, що локалізувались у великогомілковій кістці наведено у таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у великогомілковій кістці

Тип перелому за АО/ASIF	1 група			2 група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
41A	2	4,1	7	-	-	-	2	2,8	7
41B	1	2,0	8	3	13,6	3	4	5,6	6
41C	6	12,2	5	1	4,5	5	7	9,9	5
42A	9	18,4	2	3	13,6	3	12	16,9	2
42B	11	22,4	1	7	31,8	1	18	25,4	1
42C	7	14,3	4	2	9,1	4	9	12,7	3
43A	8	16,4	3	1	4,5	5	9	12,7	3
43B	3	6,1	6	5	22,7	2	8	11,3	4
43C	2	4,1	7	-	-	-	2	2,8	7
Загалом	49	100,0	-	22	100,0	-	71	100,0	-

Серед загального масиву інфекційні ускладнення у великогомілковій кістці були зареєстровані у 71 пацієнта, що становило 34,3 % у відносному значенні абсолютного показника. Найчастіше у загальному масиві визначались пацієнти з переломами 42B, що було виявлено у 25,4% випадків. Структура цього пошкодження у групах спостереження відрізнялась: якщо у першій групі їх було займали перше місце в обох групах. Друге рангове місце у загальному масиві було за пацієнтами з простими переломами у діяфізі великогомілкової кістки, тобто пошкодження 42A. Дана локалізація була виявлена у 16,9 % пацієнтів загального масиву. У першій групі ці пацієнти зустрічались приблизно з такою ж частотою і також займали друге рангове місце. У другій групі кількість пацієнтів з локалізацією 42A була дещо меншою, що і стало причиною третього рангового місця у розподілі.

Третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з переломами 42С. Дана локалізація спостерігалась у 12,7 % пацієнтів загального масиву. У групах спостереження виявлявся дисбаланс у розподілі пацієнтів з цією локалізацією перелому 42С. Серед пацієнтів першої групи це пошкодження у незважаючи на дисбаланс ранговий розподіл визначив для них четверте місце. Також на третьому ранговому місці у загальному масиві і пацієнти з локалізацією перелому 43А. Як і пошкодження 42С виявлялось у 12,7 % пацієнтів у загальному масиві. Однак, розподіл у групах спостереження відрізнявся. Серед пацієнтів першої групи переломи 43А зустрічались у 16,3 % випадків і займали третє рангове місце у групі. У другій групі подібні пацієнти були виявлені у 4,5 % випадків, що у три рази рідше. В результаті цього у ранговому розподілі вони займали п'яте місце.

Пацієнти з пошкодженнями 43В відповідали четвертому ранговому місцю у загальному масиві. Даний перелом виявлявся у 11,3 % пацієнтів загального масиву. Як і у попередніх випадках у групах спостереження відмічався значний дисбаланс розподілу пацієнтів з цим пошкодженням. Якщо серед пацієнтів першої групи дане пошкодження зустрічалось у 6,1 % і займало п'яте рангове місце, то у другій групі – 22,7 % і займало друге рангове місце. Дещо рідше у загальному масиві реєструвалось пошкодження 41С, що займало п'яте рангове місце у розподілі. В обох групах спостереження це пошкодження також займало п'яте рангове місце, однак серед пацієнтів першої групи воно зустрічалось у 12,2 % випадків, а у другій групі – лише 4,5 %, що майже утричі рідше.

Шосте рангове місце займали пацієнти з локалізацією перелому 41В, яких у загальному масиві було 5,6 % випадків. У першій групі такі пацієнти зустрічались лише у 2,0 % випадків, що розмістило їх на останнє восьме рангове місце. У той же час у другій групі це пошкодження зустрічалось у 13,6 % випадків, що у більш ніж у 6 разів частіше і займало третє рангове місце у групі. Останнє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з локалізацією переломів 41А і 43С, які були виявлені у 2,8 % випадків. Розподіл у групах

спостереження також був аналогічним: у першій групі ці пошкодження зустрічались у 4,1 % випадків, а серед пацієнтів другої групи виявлені не були.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,1884, поліхоричний показник зв'язку C 0,3981, критерій вірогідності Пірсона χ^2 13,3764. Вказані показники свідчать, що між ознакою локалізація перелому в стегновій кістці і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний сильний зв'язок, а вказані положення знаходиться поза меж поля вірогідності ($\chi^2 13,3764 \leq \chi^2_{st} 15,507$), ($p < 0,1$), що вказує на вплив інших факторів.

Таким чином, проведений інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у великогомілкової кістці виявив такі особливості розподілу:

Серед пацієнтів із інфекційними ускладненнями після остеосинтезу великогомілкової кістки найчастіше виявлялись пошкодження діафізарного відділу, що було виявлено у 55,0 % пацієнтів, у 26,9 % пацієнтів визначалось пошкодження дистального відділу, і у 18,1 % пацієнтів пошкодження проксимального відділу.

У першій групі розподіл локалізації пошкоджень був аналогічний загальному масиву, пошкодження діафізу 55,1 %, дистальний відділ

у другій групі превалювали пацієнти з переломами діафізарного відділу 54,5 % та з переломами у дистальному відділі 27,2 %, а пацієнтів із пошкодженнями у проксимальному відділі – 18,3 %.

У загальному масиві виявлено 16 хворих з локалізацією інфекційного процесу після переломів малоогомілкової кістки, що становило 7,7 %. У першій групі подібних пацієнтів було 11 (7,4 %), а у другій – 5 (8,5 %). Розподіл інфекційних ускладнень, що локалізувались у великогомілкової кістці наведено у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у малогомілкової кістці

Тип перелому за АО/ASIF	1 група			2 група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
4F1	-	-	-	1	20,0	2	1	6,3	3
4F2	7	63,6	1	3	60,0	1	10	62,4	1
4F3	3	27,3	2	1	20,0	2	4	25,0	2
44	1	9,1	3	-	-	-	1	6,3	3
Загалом	11	100,0	-	5	100,0	-	16	100,0	-

В таблиці 3.9 показаний розподіл пошкоджень малогомілкової кістки у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Найчастіше у загальному масиві визначались пацієнти з пошкодженнями середньої третини малогомілкової кістки, що класифікується як пошкодження 4F2. У 62,4 % пацієнтів з пошкодженнями малогомілкової кістки був діагностований саме цей вид перелому. У групах спостереження це пошкодження виявлялось приблизно у такій же кількості випадків і також займало перше рангове місце. На другому ранговому місці локалізація інфекційного процесу в дистальному відділі малогомілкової кістки: пошкодження 4F3. У чверті пацієнтів загального масиву була виявлена дана локалізація переломів малогомілкової кістки. Серед пацієнтів першої групи це пошкодження зустрічалось дещо частіше, у 27,3 % випадків. Другу групу склали хворі після інтрамедулярного остеосинтезу не блокованими стержнями або спицею. У другій групі подібні пацієнти зустрічались значно рідше і були виявлені лише у 20,0 % випадків. В обох групах ранговий розподіл був аналогічним – пацієнти з пошкодженням 4F3 займали друге місце.

Третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з пошкодженнями у проксимальному відділі малогомілкової кістки 4F1 і у зовнішній кісточці 44 за класифікацією АО/ASIF. Пацієнти з такими пошкодженнями зустрічались у 6,3 % випадків у загальному масиві. Варто зауважити, що у групах спостереження їх розподіл відрізнявся. Так пошкодження 4F1 не було виявлено у першій групі, а у другій групі спостерігалось у 20,0 % випадків і займало друге рангове місце. Пошкодження 44 навпаки, було виявлено лише у 9,1 % пацієнтів першої групи, а у другій групі виявлено не було.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,8606, поліхоричний показник зв'язку C 0,6801, критерій вірогідності Пірсона χ^2 13,7696. Вказані показники свідчать, що між ознакою локалізація перелому у стегновій кістці і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний сильний зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності ($\chi^2_{13,3764} \geq \chi^2_{st} 7,815$), ($p < 0,05$).

Таким чином, проведений інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою локалізації у малогомілковій кістці вказав на такі особливості розподілу:

серед пацієнтів із інфекційними ускладненнями після остеосинтезу малогомілкової кістки найчастіше виявлялись пошкодження діафізарного відділу, що було виявлено у 62,4 % пацієнтів, у 31,3 % пацієнтів визначалось пошкодження дистального відділу, і лише у

першій групі розподіл локалізації пошкоджень був аналогічний загальному масиву, пошкодження діафізу 63,6 %, дистальний відділ

другій групі превалювали пацієнти з переломами діафізарного

відділу 60,0 % та з переломами у проксимальному і дистальному відділах по 20,0 %.

Для більш точної характеристики впливу локалізації перелому на розвиток інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток нами було розраховано та оцінено відношення шансів OR. Цей метод дозволив у статистично доведений шлях визначити вплив клініко-нозологічної структури інфекційних ускладнень у пацієнтів груп спостереження. До уваги приймалися пацієнти, у яких локалізація процесу присутня в обох групах спостереження. Результати аналізу відношення шансів (OR) серед пацієнтів груп спостереження наведено у таблиці 3.10.

Особливості розподілу відношення шансів виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток представлений в таблиці

На верхній кінцівці - найвищі шанси розвитку інфекційних ускладнень після остеосинтезу пластиною мали пацієнти з уламковими переломами у середній третині плечової кістки. Відношення шансів у цих пацієнтів є найвищим і дорівнювало 4,24. Цей показник був статистично достовірним. Збільшення ризику виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу пластиною у 3,69 рази було виявлено при наявності простого перелому у нижній третині гомілки. Даний показник був статистично достовірним. Пошкодження 41С також збільшувало шанси виникнення інфекційного процесу у 2,94 рази, що також було статистично достовірним. Досить суттєво збільшувало шанси на розвиток інфекційного процесу після остеосинтезу пластиною випадки з переломами ліктьової кістки у середній третині, однак показник виявився статистично недостовірним (OR=1,99, р= виявили пацієнти з пошкодженнями 42С і 42А, однак виявлені показники знаходились поза межами поля достовірності. Аналогічна ситуація була виявлена і серед пацієнтів з пошкодженнями діафізу і дистального відділу малогомілкової кістки.

На відміну від пацієнтів з остеосинтезом пластиною, після БІОС виявлена значна дисипація розподілу. Так, найвищі шанси виникнення інфекційного процесу після БІОС було виявлено у пацієнтів з уламковими переломами у верхній третині великогомілкової кістки 41В. У пацієнтів цієї когорти ризик виникнення інфекційного процесу був найвищим і статистично достовірним $p < 0,05$. Дещо нижчими були шанси виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після БІОС переломів нижньої третини великогомілкової кістки 43В. Цей результат також був статистично достовірним $p < 0,05$.

Таблиця 3.10

Інтегральний аналіз розподілу ретроспективного масиву дослідження за ознакою відношення шансів впливу клініко-нозологічної структури пошкоджень

Тип перелому за АО/ASIF	1 група	2 група	P	OR
12B			0,016*	
12C				
13B			0,012*	
2U1				
			0,198	

31B				
32A			0,737	
32B				
32C				
41B			0,03*	
41C				
42A	18,4	13,6	0,166	1,43
42B	22,4	31,8	0,777	0,55
42C	14,3	9,1	0,262	1,67
43A	16,3	4,5	0,041*	3,69
43B	6,1	22,7	0,015*	0,22
4F2	63,6	60	0,743	1,16
4F3	27,3	20	0,343	1,50

e * - $p < 0,05$ різниця між групами за методами лікування статистично значима

У пацієнтів з пошкодженнями стегна 32B був виявлений підвищений ризик інфекційних ускладнень після БІОС, що також було статистично достовірно. Інші пошкодження стегна хоч і мали підвищені шанси на розвиток інфекційного процесу після БІОС, однак це було статистично недостовірно. Серед пацієнтів з пошкодженнями плеча підвищені шанси на інфекційний процес мали пошкодження 12B і 12C, однак лише пошкодження 12B мало достовірне значення $p < 0,05$.

Таким чином, підсумовуючи даний розділ ми визначили основні причини та фактори ризику виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів з остеосинтезом у групах спостереження. Виявлені фактори дозволять профілакувати їх вплив у алгоритмі лікування пацієнтів цієї категорії.

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПІСЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ДОВГИХ КІСТОК

4.1 Загальні положення

Хірургічна стратегія лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток не є чіткою і не має високого ступеню доказовості та ефективності. Тому всі практикуючі спеціалісти, які оперують травматичні ушкодження повинні максимально ретельно і відповідально відноситись до небезпеки виникнення інфекційних ускладнень. Іншою особливістю оперативної ортопедії із застосуванням імплантатів є відстрочена маніфестація інфекції у області хірургічного втручання (ІОХВ) – місяці і навіть роки. У патогенезі ранніх ІОХВ, (до ранніх відносять ті випадки, які діагностовані протягом перших 3 місяців після хірургічного втручання), є багато не вивчених питань. Не варто й говорити про пізні ІОХВ, діагностованих пізніше 3-місячного терміну. У деяких випадках збудником ранніх інфекційних ускладнень є ендогенна мікрофлора, проте не варто обходити увагою і такі потенційні причини, як контаміновані інструменти, попадання збудників зі шкіри та слизових оболонок пацієнта та від персоналу операційної. Однією з причин ІОХВ може бути бактеріємія, проте на практиці істинно гематогенні причини розповсюдження патологічного агента довести надзвичайно важко. Проводились цікаві дослідження з вивчення як довго поверхня імплантату має контактувати з циркулюючою кров'ю і як наслідок, бути мішенню колонізації при бактеріємії, але висновком було що основним при цьому є рівень локального та системного імунітету. Відсутність чіткої відповіді на це питання багато в чому утрудняє дослідження патогенезу пізніх ІОХВ.

Досить часто до розвитку остеомієліту призводять технічні причини, пов'язані з виконанням самої операції. До них відносяться травматичність операції, нестабільний остеосинтез, неправильний підбір металевих конструкцій, залишені сторонні тіла, недостатній гемостаз. Порушення асептики, носійство госпітальних штамів мікроорганізмів, забрудненість повітря і предметів зовнішнього середовища, тривалість операції, також є одними з найважливіших причин розвитку післяопераційної інфекції і можуть призводити до остеомієліту. Саме тому, визначення клінічної характеристики інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток і стало ціллю наступного розділу.

4.2 Аналіз варіантів перебігу патологічного процесу у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

До першої групи були віднесені 148 пацієнти, у яких інфекційні ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток пластиною. Відносне значення абсолютного показника становило 71,5 %. Серед пацієнтів першої групи у 103 (69,6 %) був закритий перелом, а у 45 (30,4 %) – відкритий перелом. До другої групи були віднесені 59 пацієнти, у яких інфекційні ускладнення розвинулась після остеосинтезу довгих кісток блокуючим інтрамедулярним стрижнем (БІОС). Відносне значення абсолютного показника становило 28,5 %. У 37 (62,7 %) пацієнтів був виявлений закритий перелом, а у 22 (37,3 %) – відкритий перелом.

Аналіз варіантів перебігу патологічного процесу встановив, що у 130 (87,8 %) хворих нагноєння виникло до зрощення перелому. В першій групі, з інфекцією після остеосинтезу пластинами закритих переломів або їх наслідків виявили, що середній термін ($M \pm m$) виникнення ускладнення склав $37,3 \pm 8,8$ днів після хірургічного втручання. Розподіл за термінами виникнення інфекції в цій групі представлений в таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл хворих за терміном виникнення інфекції в 1 групі після закритих переломів

Локалізація	Термін після МОС днів		
	0-45	46-365	Більше 365
В. гомілкова	20 (37,7%)	16 (35,6%)	2 (40,0%)
Стегнова	14 (26,4%)	7 (15,5%)	3 (60,0%)
М. гомілкова	4 (7,5%)	11 (24,4%)	-
Плечова	9 (17,0%)	6 (13,4)	-
Кістки передпліччя	6 (11,3%)	5 (11,1%)	-
Кількість абс.%	53 (51,5%)	45 (43,7%)	5 (4,9%)

Як показав аналіз даних таблиці 4.1, у 51,5 % пацієнтів першої групи після закритих переломів інфекційні ускладнення були виявлені у перші 6 тижнів після операції. Серед них у 54,7 % пацієнтів інфекція розпочалась зразу після оперативного втручання, що проявлялось проблемами із загоєнням післяопераційної рани. Це були виражені симптоми інтоксикації та локальні запальні процеси у вигляді гіперемії, набряку і болючості. У 86,2 % пацієнтів цієї когорти утворилась нориця з ходом до імплантату. У 45,3 % пацієнтів інфекційний процес розвинувся у терміни від двох до шести тижнів після операції остеосинтезу. У ранні строки інфекційний процес найчастіше розвивався у пацієнтів з переломами великогомілкової кістки. Після остеосинтезу пластинами великогомілкової кістки інфекційні ускладнення були виявлені в 37,7 % випадків і у ранговому розподілі вони займали перше рангове місце. У 26,4 % пацієнтів цієї когорти інфекція розвинулась після остеосинтезу стегна. Саме ці пацієнти займали друге рангове місце у розподілі. Переломи плечової кістки після остеосинтезу пластиною були джерелом інфекційних ускладнень у 17,0 % і займали третє рангове місце. Інфекція, локалізована в

кістках передпліччя виявлялась у 11,3 % пацієнтів цієї когорти, а локалізація у малогомілковій кістці лише у 7,5 % випадків.

Пізні інфекційні ускладнення, що розвинулись у терміни 46-365 днів після остеосинтезу закритих переломів пластиною були виявлені у 43,7 % випадків масиву групи. У 94,3 % пацієнтів цієї когорти в терміни після 1,5 місяці з'являлись рентгенологічні ознаки періоститу, остеонекрозу, остеосклерозу та розвинувся післяопераційний остеомієліт. При дослідженні цієї групи виявлено, що початок розвитку інфекційного процесу був: або в період початку навантаження, або співпадав з рентгенологічними проявами нестабільності фіксатора, або початком навантаження на фоні первинно нестабільного остеосинтезу. В більшості випадків клінічна картина не відповідала гострому початку, без SIRS. Самостійно утворювалась нориця, або в результаті розтину флегмони у 22,2 % пацієнтів. Як і серед пацієнтів з ранніми інфекційними ускладненнями, так і серед пацієнтів з пізніми найчастіше причиною були переломи великогомілкової кістки. Остеомієліт великогомілкової кістки був виявлений у 35,6 % когорти і займав перше рангове місце у розподілі. На другому ранговому місці – пацієнти після остеосинтезу пластиною малогомілкової кістки. Це пізні ускладнення спостерігалось у 24,4 % когорти і займало друге рангове місце. Значно рідше у пізні строки остеомієліт розвивався після остеосинтезу переломів стегнової кістки. Інфекційне ускладнення було виявлено у 15,5 % пацієнтів даної когорти. Ранговий розподіл розмістив їх на третьому місці. Плечова кістка була джерелом пізніх інфекційних ускладнень у 13,4 % пацієнтів і розміщувалась на четвертому ранговому місці. Найрідше пізні ускладнення розвивались у пацієнтів з остеосинтезом кісток передпліччя. Інфекційний процес у цьому сегменті спостерігався у 11,1 % пацієнтів.

Лише у 4,9 % хворих даної групи інфекційний процес (у вигляді нориці) виник не гостро, а після одного року після МОС. У 2 пацієнтів інфекційний процес був локалізований у великогомілковій кістці, що становило 40,0 %, а у 3 пацієнтів – у стегновій, що становило 60,0 %. Серед основних причин

виникнення даних випадків – тривале навантаження при відсутності зрощення перелому, або нестабільність фіксатора при консолідованому переломі.

З метою визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,5893, поліхоричний показник зв'язку C 0,6089, критерій вірогідності Пірсона χ^2 10,4339. Вказані показники свідчать, що між ознакою «закритий перелом» і строком виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток пластиною існує прямий, позитивний та виражений зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 60,6979 \geq χ^2_{st} 9,4880), ($p \leq 0,05$).

Таким чином, проведений аналіз розподілу хворих за терміном виникнення інфекції в 1 групі після закритих переломів вказав на такі особливості розподілу:

1. У пацієнтів після остеосинтезу закритих переломів великогомілкової кістки пластиною частота виникнення інфекційних ускладнень майже однакова у всі періоди спостереження, і вказує на те, що ризик виникнення інфекційних ускладнень є високим як у післяопераційному періоді, так і у пізні строки після оперативного лікування.
2. Після остеосинтезу закритих переломів стегна найвища частота виникнення інфекційних ускладнень у період після 1 року (60,0 %), значно менше у ранньому післяопераційному періоді і майже у чотири рази менша в терміни більше 1 року після операції.
3. Серед пацієнтів після остеосинтезу пластиною закритого перелому малогомілкової кістки остеомієліт майже у тричі частіше виявлявся у пізні строки і не виявлявся у терміни після року.
4. Після остеосинтезу пластиною закритих переломів плечової кістки інфекційні ускладнення частіше виявлялись у ранньому післяопераційному періоді, а після переломів кісток передпліччя частота виникнення остеомієліту була майже однакова як в ранні, так і пізні строки після оперативного лікування.

Аналіз розподілу розвитку інфекційних ускладнень у когорті пацієнтів після остеосинтезу пластиною в результаті відкритих переломів або їх наслідків виявили, що середній термін виникнення ускладнення склав $17,3 \pm 4,0$ днів після хірургічного втручання. Розподіл пацієнтів за термінами виникнення представлений в таблиці 4.2

Таблиця 4.2

Розподіл хворих за терміном виникнення інфекції в 1 групі після відкритих переломів

Локалізація	Термін після МОС днів		
	0-45	46-365	Більше 365
В. гомілкова	12 (42,9%)	6 (37,5%)	1 (100,0%)
Стегнова	7 (25,0%)	3 (18,7%)	-
М. гомілкова	3 (10,7%)	1 (6,3%)	-
Плечова	5 (17,9%)	5 (31,3%)	-
Кістки передпліччя	1 (3,5%)	1 (6,3%)	-
Кількість абс.%	28 (62,2%)	16 (35,6%)	1 (2,2%)

Як вказав аналіз, у 62,2 % пацієнтів даної когорти клінічні прояви інфекційного процесу з'явилися у перші 6 тижнів після операції. Це виявлялось у вигляді проблем із загоєнням рани або ж утворенням флегмони в області хірургічного втручання у ранньому післяопераційному періоді. У 35,6 % пацієнтів цієї когорти інфекційний процес виник у терміни від шести тижнів до 1 року після оперативного втручання. Серед них лише у 56,3 % пацієнтів процес розпочинався з появою ознак SIRS. У одного з хворих даної когорти прояви запального процесу виникли більш, ніж через 1 рік після остеосинтезу. У нього ми відмітили інфекцію області імпланта, на фоні консолідованого відкритого перелому та стабільного фіксатора.

У ранньому післяопераційному періоді найчастіше інфекційний процес був виявлений серед пацієнтів з відкритими переломами великогомілкової кістки, що складало 42,9 % випадків. Ранговий розподіл визначив для них перше

місце. Відкриті переломи стегна у 25,0 % були джерелом інфекційного процесу. Саме ці пацієнти займали друге рангове місце у розподілі. У 17,9 % пацієнтів після остеосинтезу відкритого перелому плечової кістки у ранньому післяопераційному періоді були виявлені інфекційні ускладнення. Пацієнти з такими пошкодженнями у ранговому розподілі займали третє рангове місце. Відкриті переломи малогомілкової кістки викликали остеомієліт у 10,7 % пацієнтів і займали четверте рангове місце. Найрідше інфекційні ускладнення в ранньому періоді спостерігались у пацієнтів з відкритими переломами кісток

п
е

р У період 45-365 днів як і у ранньому періоді переважали пацієнти з відкритими переломами великогомілкової кістки. Остеомієліт цієї локалізації спостерігався у 37,5 % пацієнтів даної когорти і займав перше рангове місце. Дещо рідше у цьому періоді виявлялись пацієнти з відкритими переломами плечової кістки, які займали друге рангове місце у розподілі. Відкриті переломи стегна виявились джерелом інфекційного процесу у 18,7 % пацієнтів. Саме ці пацієнти займали третє рангове місце у цьому розподілі. Найрідше остеомієліт у нижні строки після операції спостерігався у пацієнтів із відкритими переломами малогомілкової кістки і передпліччя, що було діагностовано у 6,3 % випадків. У ранговому розподілі дані пацієнти займали останнє четверте рангове місце. Інфекційні ускладнення були виявлені у відкритих переломах великогомілкової кістки лише в одному випадку, що становило 0,5%. Цей процес характеризувався млявим патологічним перебігом при наявній консолидації перелому та стабільній пластині без ознак периостальної реакції.

Для визначення вірогідності виявлених показників було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,8419, поліхоричний показник зв'язку C 0,6761, критерій вірогідності Пірсона χ^2 12,8475. Вказані показники свідчать, що між ознакою «відкритий перелом» і строком виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток пластиною існує прямий, позитивний та виражений зв'язок, а вказані

положення знаходиться у межах поля вірогідності ($\chi^2 37,8875 \geq \chi^2_{st} 9,4881$), ($p \leq 0,05$).

Таким чином, проведений розподіл хворих за терміном виникнення інфекції в 1 групі після відкритих переломів виявив такі особливості:

1. Серед пацієнтів після остеосинтезу відкритих переломів великогомілкової кістки пластиною найвища частота інфекційних ускладнень спостерігалась в ранньому періоді (42,9 %); від 45 діб до одного року – 37,5 % та лише в 19,6 % після одного року.
2. У пацієнтів з остеосинтезом відкритих переломів стегна інфекційні ускладнення частіше виявлялись у ранньому періоді, що становило у 1,4 рази частіше ніж у пізньому періоді.
3. Серед пацієнтів з відкритими переломами малоомілкової кістки виявлена подібна до стегна тенденція, коли інфекційні ускладнення розвивались у 1,7 рази частіше у ранньому періоді.
4. Після відкритого перелому плечової кістки частота інфекційних ускладнень була вищою у пізні строки після операції, різниця між ними становила 1,7 разів.
5. Аналогічною була картина серед пацієнтів з відкритими переломами кісток передпліччя, однак різниця становила 1,8 разів.

Для більш точної характеристики впливу терміну виникнення інфекції розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток залежно від виду перелому нами було розраховано та оцінено відношення шансів OR. Результати аналізу відношення шансів (OR) серед пацієнтів першої групи у ранній період наведено у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Інтегральний аналіз розподілу першої групи за ознакою відношення шансів у ранньому періоді (0-45 днів)

Сегмент пошкодження	Закритий перелом (%)	Відкритий перелом (%)	P	OR
В. гомілквова	37,7	42,9	0,001*	0,81
Стегнова	26,4	25,0	0,1	1,09
М. гомілквова	7,5	10,7	0,333	0,67
Плечова	17,0	17,9	0,03*	0,91
Кістки передпліччя	11,3	3,5	0,255	3,25

e * - $p < 0,05$ різниця між групами статистично значима.

Найбільші шанси виникнення інфекційного процесу серед пацієнтів з відкритими переломами було виявлено при пошкодженнях малогомілкової кістки. Показник OR у цих пацієнтів становив 0,67, однак був статистично не достовірним. Також підвищення шансів розвитку інфекційного процесу серед пацієнтів з відкритими пошкодженнями було виявлено при переломі великогомілкової кістки. Шанси виникнення інфекційного процесу при відкритому переломі великогомілкової кістки на 19 % вище, ніж при закритому переломі цієї локалізації. Варто зауважити, що по відношенню цього показника була виявлена статистична достовірність $p < 0,05$. Також підвищені шанси виникнення інфекційного процесу у ранньому періоді спостерігалось і серед пацієнтів з відкритими переломами плечової кістки та остеосинтезу пластиною. Показник OR становив 0,91 і був у межах поля вірогідності.

Інтегральний аналіз відношення шансів інфекційного процесу у ранньому періоді серед пацієнтів з остеосинтезом пластиною вказав на особливості розподілу. Так, найвищі шанси після остеосинтезу закритих переломів пластиною виявлялось у пацієнтів з пошкодженнями кісток передпліччя. Шанси виникнення інфекційного ускладнення після закритого перелому кісток

передпліччя в цей період у 3,25 рази вищі, ніж при відкритому переломі цих кісток. Варто зауважити, що даний показник знаходився поза меж поля вірогідності. Подібний результат відмічався і у пацієнтів із закритими переломами стегна після остеосинтезу пластиною, в яких шанси виникнення інфекційного ускладнення дорівнювали 1,09. Як і в попередньому випадку це значення знаходилось поза межами поля вірогідності.

Таким чином, проведений інтегральний аналіз відношення шансів виникнення інфекційних ускладнень у ранньому періоді серед пацієнтів першої групи виявив наступні особливості розподілу:

Статистично вірогідними є підвищення шансів виникнення остеомієліту у пацієнтів з відкритими переломами великогомілкової кістки на 19 % та плечової кістки на 9 %.

Результати аналізу відношення шансів (OR) серед пацієнтів першої групи у пізній період наведено у таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Інтегральний аналіз розподілу першої групи за ознакою відношення шансів у пізньому періоді (45-365 днів)

Сегмент пошкодження	Закритий перелом (%)	Відкритий перелом (%)	P	OR
В. гомілкова	35,6	37,5	0,15	0,92
Стегнова	15,5	18,7	0,733	0,78
М. гомілкова	24,4	6,3	0,242	4,57
Плечова	13,4	31,3	0,001*	0,33
Кістки передпліччя	11,1	6,3	0,013*	1,71

e * - $p < 0,05$ різниця між групами статистично значима.

Інтегральний аналіз відношення шансів виникнення інфекційного процесу у пізньому періоді серед пацієнтів з остеосинтезом пластиною виявив наступні

особливості розподілу. У цей період найвищі шанси на розвиток інфекційного процесу мали пацієнти після остеосинтезу пластиною переломів малогомілкової кістки. Показник OR у цих пацієнтів становив 4,57, однак цей показник знаходився поза меж поля вірогідності. Дещо меншими виявились шанси виникнення інфекційного процесу у пацієнтів із закритими переломами кісток передпліччя. Рівень OR у цих пацієнтів дорівнював 1,71, однак, варто зауважити, що був у межах поля вірогідності $p < 0,05$ і дозволяв його розглядати як ризикорієнтуючий фактор.

Серед пацієнтів з відкритими переломами інтегральний аналіз відношення шансів виявився дещо іншим. Так, у цій когорті найвищими були шанси виникнення інфекційного процесу у пацієнтів з переломами плечової кістки. Показник OR становив 0,33 і був статистично достовірним, що дало змогу розглядати це пошкодження як ризикорієнтуючий фактор. Відкриті переломи стегна також мали збільшені шанси розвитку інфекційних ускладнень у цій когорті пацієнтів, однак це було статистично недостовірно. Подібна тенденція була справедливою і для пацієнтів з переломами великогомілкової кістки, шанси виникнення інфекційного процесу у яких були найнижчими і становили 0,92. Даний показник також знаходився поза межами поля вірогідності і не був прийнятий до уваги як ризикстворюючий фактор.

Таким чином, проведений інтегральний аналіз відношення шансів виникнення інфекційних ускладнень у пізньому періоді серед пацієнтів першої групи, демонструє наступні особливості розподілу:

1. Статистично вірогідними є підвищення шансів виникнення
- Серед пацієнтів другої групи, у яких інфекційний процес виник після остеосинтезу БІОС закритих переломів було виявлено, що середній термін виникнення ускладнень становив $32,4 \pm 5,9$ днів після хірургічного втручання. У 1,9 % пацієнтів цієї когорти нагноєння виникло до зрощення перелому. Терміни виникнення інфекції представлені в таблиці 4.5.

і

є

л

:

Таблиця 4.5

Розподіл хворих за терміном виникнення інфекції в 2 групі після закритих переломів

Локалізація	Термін після МОС, днів		
	0-45	46-365	Більше 365
В. гомілкова	5 (33,3%)	9 (40,9%)	-
Стегнова	7 (46,7%)	7 (31,8%)	-
М. гомілкова	-	-	-
Плечова	3 (20,0%)	6 (27,3%)	-
Кістки передпліччя	-	-	-
Кількість абс.,%	15 (40,6%)	22 (59,4%)	-

У переважної більшості хворих даної групи перші прояви інфекції розпочались одразу після операції у вигляді незагоєння післяопераційної рани, В перші 6 тижнів після втручання інфекція виникла у 40,6 %. Прояви в 84,0 % супроводжувались ССЗР та локальним запальним процесом у вигляді гіперемії та набряку. В більшості з цих випадків 95,8 % утворювалась нориця з ходом до фіксатора. Такі рентгенологічні прояви, як периостит з'являлись у 30,0 % хворих через 2-4 місяці після втручання. Периостит та остеонекроз часто були проявами нестабільності фіксаторів у 50,8 % пацієнтів цієї когорти і виникали в зоні

д
и
с
т
а
л

ь Як показав аналіз пацієнтів другої групи після остеосинтезу закритих нереломів у ранній період інфекційний процес найчастіше виявлявся після переломів стегнової кістки. Ця локалізація була виявлена у 46,7 % пацієнтів цієї когорти і у ранговому розподілі займали перше рангове місце. У третини пацієнтів цієї когорти спостерігався остеомієліт великогомілкової кістки, що

ф
і

розмістило їх на другому ранговому місці. Ще у 20,0 % пацієнтів після закритих переломів після БІОС інфекційний процес локалізувався у плечовій кістці. Дані пацієнти знаходились на третьому ранговому місці. Інші сегменти довгих кісток як джерело інфекційного процесу у ранній період виявлені не були.

У пізні строки серед пацієнтів з інфекційним процесом у результаті закритих переломів та БІОС була виявлена зміна лідера. Так, найчастіше у цей період були зареєстровані пацієнти з інфекційними ускладненнями у сегменті великогомілкової кістки. Інфекційний процес у цьому сегменті був спостерігався у 40,9 % пацієнтів. У цій когорті саме вони займали перше рангове місце. Деяко рідше виявлялись пацієнти з локалізацією інфекційного процесу у стегновій кістці, що було виявлено у 31,8% випадків. Пацієнти з цією локалізацією інфекційного процесу займали друге рангове місце. Найрідше у пізньому періоді інфекційний процес виявлявся після БІОС закритих переломів плечової кістки, а саме – у 27,3 % пацієнтів. Пацієнти з цією локалізацією займали третє рангове місце. Пацієнти з інфекційним процесом у малоомілковій кістці та кістках передпліччя у даній когорті виявлені не були.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,3273, поліхоричний показник зв'язку C 0,4965, критерій вірогідності Пірсона χ^2 12,1101. Вказані показники свідчать, що вказані між ознакою «закритий перелом» і строком виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток БІОС існує прямий, позитивний та виражений зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 12,1101 $\geq \chi^2_{st}$ 9,4880), ($p \leq 0,05$).

В другій групі, з інфекцією після БІОС відкритих переломів, або їх наслідків виявили, що середній термін виникнення ускладнення склав $33,5 \pm 6,0$ днів після хірургічного втручання. У 89,2 % хворих нагноєння відбулось до зрощення перелому. Терміни виникнення інфекції представлені в таблиці 4.6

Розподіл хворих за терміном виникнення інфекції в 2 групі після відкритих переломів

Локалізація	Термін після МОС, днів		
	0-45	46-365	Більше 365
В. гомілкова	7 (43,8%)	4 (66,7%)	-
Стегнова	6 (37,5%)	1 (16,7%)	-
М. гомілкова	-	-	-
Плечова	3 (18,7%)	1 (16,7%)	-
Кістки передпліччя	-	-	-
Кількість абс.,%	16 (72,7%)	6 (27,3%)	-

Як показав аналіз даних таблиці 4.6 у 72,7 % пацієнтів цієї когорти інфекційний процес розпочався одразу після операції у вигляді не загоєння післяопераційної рани, та ще у 27,3 % - в перший рік після втручання. Прояви в 81,8 % пацієнтів інфекційний процес у довгій кістці супроводжувались SIRS та локальним запальним процесом у вигляді гіперемії та набряку. У всіх випадках утворювалась нориця з ходом до фіксатора. Такі рентгенологічні прояви, як периостит з'являлись у 42,1 % хворих через 2-4 місяці після втручання. У всіх пацієнтів периостит та остеонекроз були проявами нестабільності фіксаторів і виникали в зоні дистальної фіксації стержня в 63,0 % та в інших випадках в зоні перелому.

Після відкритих переломів у ранньому періоді інфекційний процес найчастіше виявлявся при пошкодженні великогомілкової кістки. Ця локалізація інфекційного процесу була виявлена у 43,8 % випадків і займала лідируючі позиції у ранговому розподілі. Переломи стегнової кістки у цій когорті були джерелом інфекційного процесу у 37,5 % випадків. Пацієнти із відкритими переломами стегна займали друге рангове місце у розподілі. Найрідше інфекційний процес локалізувався при відкритих пошкодженнях плечової кістки. Ця локалізація зустрічалась у 18,7 % випадків цієї когорти. Саме ці пацієнти займали третє рангове місце. Відкриті переломи малоомілкової кістки

та переломи кісток передпліччя як джерело інфекційного процесу у цій когорті виявлені не були.

У пізньому періоді інфекційний процес також найчастіше розвивався після відкритих переломів великогомілкової кістки. Ці переломи були джерелом інфекційного процесу у двох третин пацієнтів цієї когорти і займали перше рангове місце у розподілі. Значно рідше інфекційний процес виявлявся у пацієнтів з переломами стегнової і плечової кістки, що було виявлено в однаковому відсотку випадків. Як і у попередній когорті пацієнти з відкритими переломами малоомілкової кістки та кісток передпліччя виявлені не були.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,6934, поліхоричний показник зв'язку C 0,6399, критерій вірогідності Пірсона χ^2 15,2544. Наведені показники свідчать, що між ознакою «відкритий перелом» і строком виникнення інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток БІОС існує прямий, позитивний та виражений зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 15,2544 $\geq \chi^2_{st}$ 9,4880), ($p \leq 0,05$).

Для більш точної характеристики впливу терміну виникнення інфекції розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток залежно від виду перелому нами було розраховано та оцінено відношення шансів OR. Результати аналізу відношення шансів (OR) серед пацієнтів другої групи у

р
а Як показав інтегральний аналіз розподілу другої групи за ознакою відношення шансів у ранньому періоді (0-45 днів) після БІОС закритих переломів інфекційний процес найчастіше виявлявся у пацієнтів після остеосинтезу стегнової кістки. Відношення шансів OR у цьому періоді було 1,47 і знаходилось у межах поля вірогідності ($p < 0,05$). Також статистично достовірним було збільшення шансів на виникнення інфекційного процесу у пацієнтів із закритими переломами плечової кістки. Показник OR у цієї когорти пацієнтів становив 1,09.

е
р
і
е
Таблиця 4.7

Інтегральний аналіз розподілу другої групи за ознакою відношення шансів у ранньому періоді (0-45 днів)

Сегмент пошкодження	Закритий перелом (%)	Відкритий перелом (%)	P	OR
В. гомілкова	33,3%	43,8%	0,044*	0,64
Стегнова	46,7%	37,5%	0,025*	1,47
М. гомілкова	-	-	-	-
Плечова	20,0%	18,7%	0,011*	1,09
Кістки передпліччя	-	-	-	-

e * - $p < 0,05$ різниця між групами статистично значима.

Серед пацієнтів після остеосинтезу великогомілкової кістки значно збільшені шанси на виникнення інфекційного процесу після відкритого перелому. Показник OR у пацієнтів з відкритими переломами великогомілкової кістки після БІОС у ранньому періоді становив 0,64, що вказує на високий рівень ризику виникнення інфекційних ускладнень у хворих з таким видом пошкоджень. Варто зауважити, що показник OR у цієї категорії пацієнтів був статистично достовірним та знаходився у межах його поля. Відношення шансів серед пацієнтів з переломами малогомілкової кістки та кісток передпліччя не проводився через відсутність даних.

Таким чином, проведений інтегральний аналіз розподілу другої групи за ознакою відношення шансів у ранньому періоді (0-45 днів) після БІОС закритих переломів, довів – статистично достовірним було збільшення шансів виникнення інфекційного процесу після пошкодження стегна $OR=1,47$ ($p < 0,05$) та плечової кістки $OR=1,09$ ($p < 0,05$). Відкриті переломи великогомілкової кістки після БІОС у ранньому періоді теж мають підвищені шанси на розвиток інфекційного процесу $OR=0,64$ ($p < 0,05$). Визначені дані можна віднести до статистично

достовірних факторів ризикстворюючих факторів у розвитку інфекційних ускладнень серед пацієнтів другої групи у ранньому періоді.

Результати аналізу відношення шансів (OR) серед пацієнтів другої групи у пізній період наведено у таблиці 4.8.

Таблиця 4.8

Інтегральний аналіз розподілу другої групи за ознакою відношення шансів у пізньому періоді (46-365 днів)

Сегмент пошкодження	Закритий перелом (%)	Відкритий перелом (%)	P	OR
В. гомілкова	40,9	66,7	0,048*	0,34
Стегнова	31,8	16,7	0,001*	2,35
М. гомілкова	-	-	-	-
Плечова	27,3	16,7	0,201	1,85
Кістки передпліччя	-	-	-	-

e * - $p < 0,05$ різниця між групами статистично значима.

Наведений інтегральний аналіз розподілу другої групи за ознакою відношення шансів у пізньому періоді (46-365 днів) вказав на такі особливості розподілу. Так, у пацієнтів із закритими переломами після БІОС найвищі шанси на виникнення інфекційного процесу спостерігались у пацієнтів із пошкодженнями стегнової кістки. Шанси на виникнення інфекційного процесу у пацієнтів з такими пошкодженнями зростали у 2,35 рази. Варто зауважити, що показник OR у пацієнтів із закритими переломами стегнової кістки після БІОС був статистично достовірним. Також підвищені шанси на інфекційний процес у пізньому періоді мали пацієнти із пошкодженнями плечової кістки, однак значення OR знаходилось поза межами поля вірогідності, що не дозволяє розглядати цей вид перелому як ризикстворюючий фактор.

На відміну від пацієнтів із закритими переломами стегнової та плечової кісток, пацієнти з відкритими переломами великогомілкової кістки після БІОС

мали вищі шанси на виникнення інфекційного процесу у період від 1,5 місяці до 1 року. Показник OR у цих пацієнтів становив 0,34 і знаходився у межах поля вірогідності, що дозволило віднести його до ризикстворюючих факторів.

Таким чином, у проведеному аналізі клінічних особливостей пацієнтів з інфекційним процесом після остеосинтезу довгих кісток кінцівок, були враховані вид перелому, його локалізація, терміни розвитку патологічного процесу, варіант маніфестації інфекції, ступінь активності процесу та ступінь відповіді макроорганізму на захворювання, вираженість рентгенологічних проявів інфекції та можливість при цьому консолідації перелому. Проведені статистичні аналізи загалом підтвердили сталі гіпотези, але є і цікаві спостереження.

РОЗДІЛ 5

КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПІСЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ДОВГИХ КІСТОК

5.1 Загальні положення

Діагноз інфекційного ускладнення після остеосинтезу переломів буває не завжди явним та потребує різносторонньої уваги клініцистів, що приймають участь у лікуванні пацієнтів цієї категорії. Деякі автори вказують, що саме від якісно проведеної діагностики у більшості випадків залежить успіх лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу [57, 118, 130]. Виявлення та ідентифікація збудника часто є досить трудомістким процесом, оскільки проводиться на фоні патологічних змін, які стрімко наростають після введення імпланта у середовище зламаної кістки. Досить часто, такі класичні ознаки запалення як гіперемія, загальна температурна реакція, біль можуть бути відсутні і навіть наявність такої патогномонічної ознаки, як нориця у ділянці післяопераційного рубця, не завжди присутня. Важлива комплексна оцінка різних діагностичних факторів від лабораторних до інструментальних, які дають змогу не тільки діагностувати, а і прогнозувати виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток.

На сучасному етапі у клінічній практиці використовують багато діагностичних маркерів інфекційного процесу як у ранньому післяопераційному періоді, так і через тривалий час після неї. Однак, на нашу думку, саме від проведених адекватних, ефективних та своєчасних діагностичних заходів їх повноцінності та комплексної інтерпретації в не останню чергу залежить вибір тактики та кінцевий результат лікування. Клінічні характеристики рани, а також тривалість патологічного процесу залежать від здатності виділеного збудника утворювати мікробне середовище – біоплівку. У випадку, якщо збудник володіє цією здатністю, діагностичний процес має багато своїх особливостей, збільшуючи час і зусилля на його виявлення. Метою цього розділу був пошук

найоптимальнішої моделі діагностичного процесу у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток та розробка уніфікованого алгоритму для прогнозування виникнення їх у цієї категорії пацієнтів.

5.2 Клініко-рентгенологічна характеристика пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

У діагностиці інфекційних ускладнень в травматології та ортопедії одним з основних методів детекції є рентгенографія. Цінність методу полягає у високій доступності та специфічності. Можливості рентгенографії у діагностиці інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток є беззаперечними, тому всім 100,0 % пацієнтів, що брали участь у нашому дослідженні був проведений цей метод діагностики. У 74,9 % пацієнтів масиву спостереження була виконана фістулографія з контрастною речовиною. Цей метод є золотим стандартом у діагностиці інфекційних ускладнень через свою простоту і високу інформативність. Грунтуючись на вищенаведене ми вважали за доцільне та необхідне провести аналіз клініко-рентгенологічної характеристики пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Серед основних рентгенологічних ознак у пацієнтів масиву дослідження виділялись остеосклероз, остеонекроз, периостит, нестабільність навколо гвинтів (НГ), нестабільність навколо фіксатора (НФ) та секвестр. Результати аналізу масиву дослідження та у групах спостереження наведені у таблиці 5.1.

Таблиця 5.1

Інтегральний аналіз розподілу клініко-рентгенологічної характеристики пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

Рентгенознаки	1 група			2 група			Загал. масив		
	абс.		Ri	абс.		Ri	абс.		Ri
Остеосклероз									
Периостит									
Остеонекроз									
Секвестр									
НГ									
НФ									
Відсутні ознаки									
ОС+ПО+ОН									
Загалом									

Інтегральний аналіз розподілу клініко-рентгенологічної характеристики пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток вказав на такі особливості розподілу. Серед пацієнтів загального масиву були виявлені 468 рентгенологічні ознаки, що становило у середньому $2,2 \pm 0,06$ ознаки у одного пацієнта. У першій групі було виявлено 324 рентгенознаки, що становило $2,1 \pm 0,08$, а у другій групі виявлено 144 ознаки, що становило $2,4 \pm 0,04$. Даний розподіл вказав, що серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями БІОС рівень рентгенознак є дещо вищим.

У загальному масиві найчастішою рентгенознакою серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями довгих кісток був периостит. Серед пацієнтів загального масиву він зустрічався у 22,0 % випадків і займав перше рангове місце у розподілі. Структура розподілу даної рентгенознаки у групах спостереження дещо відрізнялась. У першій групі ця рентгенознака зустрічалась у 24,7 % випадків і займала перше рангове місце. У другій групі ця рентгенознака

зустрічалась значно рідше і займала лише четверте рангове місце. Остеосклероз зустрічався 17,1 % пацієнтів загального масиву і займав друге рангове місце. Серед пацієнтів першої групи остеосклероз виявлявся у 14,5% і займав третє рангове місце. На відміну від першої групи, серед пацієнтів другої групи остеосклероз виявлявся у 1,6 рази частіше і лідирував серед інших рентгенознак.

У 13,7 % пацієнтів основного масиву було виявлено при рентгенологічному дослідженні резорбцію навколо гвинтів. Саме ці пацієнти займали третє рангове місце у загальному масиві. Розподіл цієї рентгенознаки у групах спостереження відрізнявся. Так, у першій групі резорбція навколо гвинтів зустрічалась у 17,6 % пацієнтів і займала друге рангове місце. Серед пацієнтів другої групи ця рентгенознака виявлялась у 4,9 % пацієнтів, що є більш ніж у 3,5 рази рідше. Ранговий розподіл розмістив їх на сьоме рангове місце. Також третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з резорбцією навколо фіксатора. Як і резорбція навколо гвинтів ця рентгенознака зустрічалась у 13,7 % випадків, однак у групах спостереження розподіл її значно відрізнявся. Так, серед пацієнтів першої групи ця рентгенознака зустрічалась у 12,0 % і займала четверте рангове місце, а у другій групі – у 17,4 % і третє рангове місце.

Рентгенознака остеонекроз у ранговому розподілі основного масиву займала четверте місце. Числове значення відносного показника становило 13,5 %. У структурі цієї рентгенознаки превалювали пацієнти другої групи, де вона зустрічалась у 19,4 % випадків і займала друге рангове місце. У першій групі остеосклероз визначався лише у 10,8 % випадків, що у 1,8 рази рідше ніж у другій групі. Серед пацієнтів загального масиву у 10,0 % випадків спостерігалось наявність секвестру і саме вони займали п'яте рангове місце у розподілі. Ця рентгенознака також частіше виявлялась серед пацієнтів другої групи. Шосте рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з комбінованими рентгенознаками, серед яких остеосклероз, периостит та остеонекроз. Така комбінація була виявлена у 6,0 % пацієнтів загального масиву. Привертає увагу різниця у виявленні цих рентгенознак у групах спостереження: якщо у першій групі ця комбінація виявлялась у 8,0 % і займала сьоме рангове місце, то у другій

групі лише у 1,4 %, що у 5,7 разів рідше. Найрідше серед пацієнтів основного масиву була виявлена відсутність рентгенознак при наявній клініці інфекційного процесу. Лише 4,1 % пацієнтів загального масиву не мали рентгенознак інфекційного процесу. У першій групі таких пацієнтів було 3,4 %, а у другій – 5,7 %, що у 1,6 рази перевищувало рівень першої групи.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,3478, поліхоричний показник зв'язку C 0,5079, критерій вірогідності Пірсона χ^2 162,7704. Представлені показники свідчать, що між всіма рентгенознаками і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а вказані положення знаходяться у межах поля вірогідності (χ^2 157,3614 \geq χ^2_{st} 14,0674) ($p \leq 0,05$).

Доцільно відмітити низку загальних тенденцій при аналізі рентгенологічних досліджень. Після БІОС – у 17 % пацієнтів, навіть при вираженій резорбції навколо блокуючих гвинтів і фіксатора, ознаках гіперостозу в цих зонах, відбулась консолідація перелому; та після сануючого втручання не виникло кісткового дефекту, проти 7,3 % відповідних випадків з МОС пластинами. У разі інфекції після БІОС секвестрація фрагментів визначалась виключно при уламкових переломах, проти відповідної тенденції після МОС пластинами – периостит, секвестрація, значна зона остеосклерозу під фіксатором, після простих двофрагментарних переломів. Значний періостоз навколо пластин на рентгенограмі не завжди корелює з переходом інфекції на кісткову тканину. При інфекції після БІОС та локальних рентгенологічних проявах у ділянці виключно біля блокуючих гвинтів, у вигляді резорбції та періостозу, майже у всіх випадках корелював із залученням в процес всього імпланту та, відповідно, кістково-мозкового каналу.

Таким чином, інтегральний аналіз розподілу клініко-рентгенологічних показників пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток виявив такі особливості розподілу:

еред пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу найчастішим рентгенознаками були периостит (22,0 %), остеосклероз (17,0 %) і нестабільність навколо гвинтів і фіксатора по % відповідно.

пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною найчастішими рентгенознаками були периостит (24,7

пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС найчастішими рентгенознаками були остеосклероз (22,9 %), остеонекроз (19,4 %) та резорбція навколо фіксатора (17,4 %).

5.3 Особливості біохімічних змін у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

Інфекційний процес, що розвивається після остеосинтезу довгих кісток локалізується не тільки у скелеті, а і впливає на загальний стан організму. Багато процесів під час остеомієліту мають безпосередній вплив на перебіг метаболічних процесів у пацієнтів з травмою. Визначення та інтерпретація метаболічних змін, що тривають у організмі пацієнта як у місці виникнення, так і у загальному стані, дає підставу говорити про загальну метаболічну реакцію на інфекційний процес. Відповідь біохімічних маркерів запального процесу, розпаду активних білків, зміни в електролітному стані організму – неповний перелік факторів, вплив яких ми планували представити у цьому підрозділі.

Особливістю обміну речовин у постраждалих з інфекційними ускладненнями було превалювання процесів катаболізму, що маніфестувало різноплановими змінами білкового, жирового та вуглеводного обмінів. Проведений аналіз динаміки рівня загального білку у постраждалих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток представлений в таблиці 5.2.

Як продемонстрував аналіз біохімічних показників пацієнтів загального масиву і груп спостереження були виявлені різновекторні зміни, які можна охарактеризувати як переважання процесів катаболізму. Якщо розглядати рівень загального білку як у загальному масиві, так і у групах спостереження, показник його відповідав референсному рівню (63-75 г/л), однак серед пацієнтів першої групи був на межі нормального значення. Подібна тенденція виявлена і при дослідженні крові пацієнтів у динаміці. Як у загальному масиві, так і у групах спостереження рівень основних біохімічних показників крові відповідав активності запального процесу.

Таблиця 5.2

Динаміка рівня біохімічних показників у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

Масив	Загальний білок	АЛТ	АСТ	Сечовина	Креатинін
ЗМ	70,2±2,5	44,2±1,5	55,3±8,8	6,7±0,6	8,7±0,5
1 група	63,6±2,4	48,8±1,9	58,5±7,9	5,0±0,5	10,4±0,6
2 група	73,8±1,9	41,0±0,9	52,3±7,4	7,5±0,8	8,0±0,4

У групах порівняння і у загальному масиві спостерігалось збільшення рівня АЛТ. Рівень АЛТ у загальному масиві становив 120 % від норми, у першій групі майже 132 % і у другій групі – 110 %. Подібна тенденція спостерігалась також у випадку з АСТ, де виявлялось збільшення у загальному масиві на 138 %, у першій групі на 146 % і у другій групі – 130 %. Показники ниркової функції, до яких належать сечовина і креатинін, у пацієнтів масиву дослідження відповідали референсним значенням.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,0447, поліхоричний показник зв'язку C 0,2068, критерій вірогідності Пірсона χ^2 9,2529. Вказане свідчить, що між біохімічними показниками і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний помірної сили зв'язок та положення цих результатів знаходиться поза межами поля вірогідності (χ^2 9,2529 \leq χ^2_{st} 11,0722).

Ще один блок досліджень стосувався метаболізму колагену як одного з біохімічних маркерів обміну у кістковій тканині. У цьому блоці ми досліджували рівень колагенази, ферменту, що бере участь у катаболічній фазі метаболізму колагену, визначали значення гідроксипроліну і його фракції вільна та протеїнзв'язана, а також вміст у сироватці глюкозамінглікану (ГАГ) як одного з провідних маркерів міжклітинної рідини. На рисунку 5.1 наведено дані про біохімічний блок стану кісткової тканини.

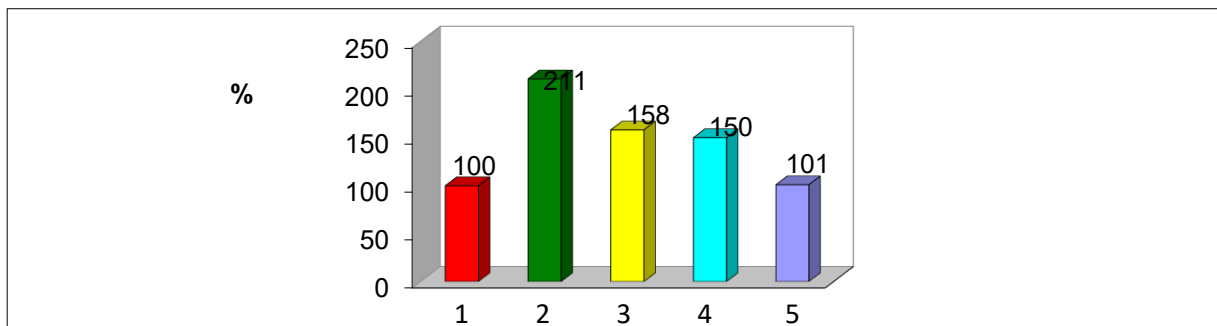


Рис. 5.1. Біохімічні показники обміну кісткової тканини у пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу, де 1 – норма, 2- активність колагенази, 3- глікозаміноглікани, 4- вільні фракція гідроксипроліна, 5 – протеїнзв'язана фракція гідроксипроліна

Як демонструє аналіз даних біохімічного дослідження, статистично доведеної різниці між групами спостереження виявлено не було, тому ми оцінювали рівень вказаних показників на основі даних загального масиву. У дослідженні виявлено, що серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу найбільшим було зростання рівня колагенази. Рівень колагенази у

≤ 5									
≥ 100									
Загалом									

Як продемонстрував аналіз даних таблиці 5.3 більшість пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу довгих кісток мали підвищений рівень СРБ у сироватці крові. Так, у загальному масиві найбільше зустрічались пацієнти з рівнем СРБ 31-40 мг/мл, які були виявлені у 20,8 % випадків і займали перше рангове місце. У групах спостереження пацієнти з таким рівнем СРБ зустрічались приблизно в однаковій кількості, однак у ранговому розподілі ці пацієнти займали друге місце. Друге рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з рівнем СРБ 21-30 мг/мл. У першій групі пацієнти з таким рівнем СРБ займали лідируючі позиції, а у другій групі їх було значно менше, лише 13,5 % і вони займали четверте рангове місце. Аналогічно, друге рангове місце у загальному масиві спостерігалось і у пацієнтів із показником СРБ 11-20 мг/мл. Варто зауважити, що у групах спостереження спостерігалась значна різниця у розподілі пацієнтів з таким показником СРБ. У першій групі їх було 16,9 % і вони займали третє рангове місце, а у другій групі – 28,8 %, що у 1,7 рази частіше ніж у першій групі. Ранговий розподіл другої групи визначив для них перше місце.

У 14,0 % загального масиву виявлявся субнормальний рівень СРБ і вони займали третє рангове місце. У першій групі дані пацієнти визначались дещо рідше і тому займали п'яте рангове місце. У другій групі, навпаки, відмічалось переважання пацієнтів із субнормальним рівнем СРБ, яких було у 1,5 рази більше. У другій групі дані пацієнти займали перше рангове місце. Серед

пацієнтів загального масиву у 12,6 % випадків реєструвався рівень СРБ 41-50 мг/мл. Ранговий розподіл загального масиву визначив для них четверте місце. У першій групі такий рівень СРБ був виявлений у 14,9 % пацієнтів і також займав четверте рангове місце. У другій групі подібних пацієнтів було значно менше, лише 6,8 %, що у 2,2 рази менше ніж у першій групі.

На п'ятому ранговому місці у загальному масиві пацієнти з нормальним рівнем СРБ, що було виявлено у 5,8 % випадків. Приблизно у такої ж кількості пацієнтів першої групи відмічався нормальний рівень СРБ, однак у ранговому розподілі вони займали шосте місце. У другій групі пацієнтів з нормальним рівнем СРБ було майже удвічі більше, що розмістило їх на п'ятому ранговому місці у цій групі. Вкрай високий рівень СРБ був виявлений у 4,8 % пацієнтів загального масиву. Пацієнти з рівнем СРБ 51-100 мг/мл у загальному масиві займали шосте рангове місце. У групах спостереження по цьому показнику відмічалась виражена різниця. Так, серед пацієнтів першої групи рівень СРБ 51-100 мг/мл був виявлений у 6,1 % випадків, а у другій групі лише 1,7 %, що у чотири рази рідше ніж у першій. Найрідше спостерігались пацієнти з рівнем СРБ більше 100 мг/мл, причому вони виявлялись лише серед пацієнтів першої групи, де займали останнє восьме рангове місце.

Для визначення вірогідності впливу змін у показниках СРБ на розвиток інфекційного процесу, нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,5733, поліхоричний аналіз зв'язку C 0,6036, критерій вірогідності Пірсона χ^2 162,7704. Наведені показники свідчать, що між рівнем СРБ і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 118,6731 \geq χ^2_{st} 14,0674) ($p \leq 0,05$).

Таким чином, наведений аналіз рівня СРБ у пацієнтів масиву дослідження представив такі особливості розподілу:

% пацієнтів загального масиву відмічався підвищений рівень СРБ, з яких у 80,9 % спостерігались високі та надвисокі рівні СРБ.

ормальні та субнормальні рівні СРБ більше виявлялись серед пацієнтів після БІОС (27,0 % проти 16,9 %), середні рівні до 30 мг/мл в обох групах зустрічались приблизно однаково, високі рівні СРБ як і вкрай високі рівні частіше виявлялись у пацієнтів після остеосинтезу пластиною.

икористання СРБ у ранній діагностиці інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток є пріоритетним.

Аналізуючи проведені біохімічні дослідження масиву спостереження, ми прийшли до висновку, що у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток при виникненні запального процесу активізуються процеси метаболізму основних компонентів органічної основи кісткової тканини. У цьому процесі підсилюється катаболічна фаза, про що свідчать показники основних компонентів сполучної тканини – колагену і ГАГ. Виявлене у нашому дослідженні підвищення рівня гідроксипроліну і ферменту колагенази вказує на розширення катаболічної фази основного білку кісткової тканини колагену. Поряд із зростанням концентрації вільної фракції гідроксипроліну (біохімічного маркера резорбції кісткової тканини), знижується вміст протеїнів зв'язаної фракції цієї амінокислоти (біохімічного маркера синтетичної фази метаболізму колагену). Показники гострофазних білків можуть бути біохімічними маркерами активності або ремісії запального процесу та служити маркерами ефективності лікувального процесу.

5.4 Особливості імунологічних змін у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

У пацієнтів з травмою довгих кісток на тлі остеосинтезу порушуються всі ланки функціонування імунної системи, що проявляється депресією специфічної імунної відповіді на тлі неспецифічної захисної реакції. На думку деяких авторів, під час розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу змінюється структура кореляційних зв'язків у імунній відповіді, що призводить

до підсилення патологічних імунних реакцій. Цей процес характеризується порушенням функціональної активності мононуклеарних фагоцитів. Саме тому в організмі хворого розвиваються різні порушення в механізмах клітинно-гуморального імунітету і неспецифічного захисту організму [157, 186].

Для визначення імунологічних змін у реакції організму пацієнтів масиву дослідження ми провели інтегральний аналіз динаміки показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. У зв'язку з тим, що під час імунологічних досліджень були отримані практично однакові результати у групах спостереження для покращення аналізу ми об'єднали дані імунологічних досліджень у зведену таблицю. Імунологічні дослідження та аналіз даних проведений у 157 пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Статистично обраховані дані в передопераційному періоді та в терміни 0,5-2, 2-6 та 6-12 місяців після операції. Загальна динаміка імунологічних показників представлена в таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Динаміка показників імунітету у пацієнтів з інфекціями після остеосинтезу

Показники	Одиниці вимірювання в системі SI	Терміни дослідження				Контроль
		до лікування	0,5-2 міс	2-6 міс	6-12 міс	
1	2	3	4	5	6	7
Лімфоцити	10 ⁹ /л	2,28 ± 0,07	2,38 ± 0,14	2,19 ± 0,11	2,31 ± 0,41	2,17 ± 0,05
CD3+-лімфоцити (Т-лімфоцити)	%	59,68 ± 2,86*	50,33 ± 5,29*	62,50 ± 4,13*	55,38 ± 5,63*	69,3 ± 2,8

	10 ⁹ /л	1,28 ± 0,12*	1,40 ± 0,17	1,38 ± 0,25	1,42 ± 0,25	1,55 ± 0,15
CD4+-лімфоцити (Т-хелпери)	%	31,68 ± 1,67*	25,63 ± 2,87*	32,25 ± 5,51*	29,00 ± 2,85*	45,74 ± 2,70
	10 ⁹ /л	0,69 ± 0,07*	0,71 ± 0,07	0,74 ± 0,11	0,76 ± 0,12	0,94 ± 0,17
CD8+-лімфоцити (Т-супресори)	%	28,23 ± 1,92*	27,50 ± 4,00	29,25 ± 3,85*	31,71 ± 3,16*	21,32 ± 2,10
	10 ⁹ /л	0,61 ± 0,07*	0,78 ± 0,12*	0,67 ± 0,16*	0,83 ± 0,16*	0,43 ± 0,08
CD22+-лімфоцити (В-лімфоцити)	%	25,95 ± 2,13	26,11 ± 3,12	26,75 ± 4,64	24,38 ± 3,96	22,91 ± 1,40
	10 ⁹ /л	0,60 ± 0,09	0,74 ± 0,11*	0,55 ± 0,20	0,65 ± 0,15	0,47 ± 0,09
CD 16+-лімфоцити (NK-лімфоцити)	%	26,84 ± 0,73	28,23 ± 1,92	27,50 ± 2,98	25,88 ± 3,49	16,50 ± 0,30
	10 ⁹ /л	0,61 ± 0,07*	0,61 ± 0,07*	0,66 ± 0,22*	0,66 ± 0,14*	0,30 ± 0,02
CD4/CD8		1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,3 ± 0,2	0,9 ± 0,1	2,0 ± 0,2
ЦІК	у.о.	206,4 ± 7,8*	199,4 ± 14,5*	177,4 ± 10,4*	180,3 ± 12,7*	100,0 ± 10,0
ФІ макрофагів	%	42,27 ± 1,20	45,14 ± 2,60	68,71 ± 5,42	70,80 ± 3,22	78,35 ± 5,76
ФЧ макрофагів		2,53 ± 0,30	4,30 ± 0,21	4,45 ± 0,37	4,95 ± 0,45	5,50 ± 1,50
ФІ нейтрофілів	%	41,43 ± 2,34	46,25 ± 2,21	65,44 ± 6,11	72,64 ± 2,71	82,48 ± 6,12
ФЧ нейтрофілів		7,00 ± 0,20	4,43 ± 0,10	4,25 ± 0,12	6,21 ± 0,75	7,10 ± 0,20
НСТ макрофагів	%	18,25 ± 2,01	39,17 ± 2,23	33,32 ± 2,15	21,35 ± 1,22	18,25 ± 2,01
НСТ нейтрофілів	%	43,61 ± 3,71	34,29 ± 2,33	25,41 ± 1,40	20,24 ± 2,03	19,33 ± 2,96
Ig A	г/л	2,01 ± 0,6	1,98 ± 0,14	1,91 ± 0,09	1,99 ± 0,09	2,17 ± 0,04
Ig M	г/л	1,15 ± 0,03*	1,23 ± 0,04	1,16 ± 0,06*	1,20 ± 0,05*	1,35 ± 0,11
Ig G	г/л	10,35 ± 0,22*	9,34 ± 0,44*	10,36 ± 0,37*	10,07 ± 0,45*	12,74 ± 0,61

*- вірогідно по відношенню до контролю (p<0,05)

Аналіз даних таблиці 5.4 продемонстрував серйозні зміни у імунологічному захисті пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Як показав аналіз, протягом всього періоду лікування у пацієнтів масиву дослідження не спостерігалось змін у абсолютній і відносній кількості лімфоцитів. Максимально підвищення цього показника відбулось на 10 % у період 0,5-2 місяці. Незважаючи на це, в структурі лімфоцитів були різнонаправлені зміни. Кількість CD3+ лімфоцитів уже на

початку лікування була зменшена на 14,5 %, а у терміни до 2 місяців рівень цих лімфоцитів упав уже на 18,5 %. У подальшому рівень CD3+ мав тенденцію до підвищення, однак навіть у терміни до 1 року не дійшов до нормального значення. Динаміка рівня CD3+ була статистично достовірною ($p < 0,05$). Подібна тенденція спостерігалась і по відношенню до рівня CD4+-лімфоцити (Т-хелперів). На початку лікування рівень CD4+-лімфоцити був нижчим за референсне значення на 30,6 %, а у період від 0,5 до 2 місяців рівень їх був уже на 44,0 % нижчим за норму. У подальшому до 6 місяців відбувалось підвищення цього показника, але у терміни до року рівень CD4+-лімфоцитів був нижчим ніж перед початком лікування.

Протилежною була реакція CD8+-лімфоцитів (Т-супресорів) у пацієнтів масиву дослідження. Так, до початку лікування виявлено підвищення рівня CD8+-лімфоцитів на 25,0 % від референсного значення. У терміни до 6 місяців і до року підвищення цього показника становило 27,1 % і 32,8 % відповідно. Варто зауважити, що описані зміни рівня CD8+ -лімфоцитів знаходились у межах поля вірогідності ($p < 0,05$). Рівень CD22+ -лімфоцитів (В-лімфоцити) не виявляв змін протягом всього періоду спостереження, коливання цього показника були статистично недостовірними. На відміну від рівня CD22+, показник CD16+ -лімфоцитів (NK-лімфоцити) продемонстрував значний розподіл даних у різні періоди спостереження пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Уже на початку лікування у пацієнтів масиву спостереження було виявлено підвищення рівня CD 16+-лімфоцити на 62,5 %. У терміни до 2 місяців цей показник вказував тенденцію до збільшення і становив 175,3 % від нормального значення. Пізніше у періоди до 6 місяців і до 1 року показник CD 16+-лімфоцитів мав тенденцію до зниження, однак до нормального значення він не дійшов.

Відношення CD4/CD8 дає змогу оцінити імунорегуляторні механізми у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. Так, на початку лікування у пацієнтів масиву спостереження виявлявся низький рівень CD4/CD8, що дорівнював $1,2 \pm 0,1$. В той же час нормальне значення цього

показника становить $2,0 \pm 0,2$. Подібні показники спостерігались і при дослідженні циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Статистично достовірним було підвищення рівня ЦІК під час всього періоду спостереження. Фагоцитарний індекс макрофагів (ФІ макрофагів) виявляв значне зниження на початку лікування. Так, у доопераційному періоді рівень ФІ макрофагів становив 53,7 % від нормального показника. У період до 2 місяців показник ФІ макрофагів майже не змінювався, однак у період до 6 місяців цей показник демонстрував збільшення до 87,7 % від норми, а у період до року – 90,4 % від норми. Фагоцитарне число макрофагів коригувало зі змінами, що виявлені під час його визначення. А фагоцитарний індекс нейтрофілів виявив значне відхилення від норми, і у передопераційному періоді його значення було удвічі меншим за референсне значення. Під час лікування даний показник демонстрував тенденцію до підвищення і до року спостереження становив 88,2 % від нормального значення. На відміну від фагоцитарного індексу, фагоцитарне число не виявляло таких значних коливань. Так, у передопераційному періоді ФЧ взагалі відповідало нормальному значенню. У терміни до 2 місяців і до півроку відмічалось падіння даного показника у 1,6 разів, однак у подальшому цей показник мав тенденцію до референсного значення.

Рівень кисеньзалежного метаболізму, який оцінювали в НСТ-тесті, враховували відсоток НСТ-позитивних клітин як макрофагів, так і нейтрофілів. НСТ-тест макрофагів на початку лікування був на нормальному рівні, однак уже у терміни до 2 місяців спостерігалось різке підвищення рівня цього показника, який у цей час був підвищений до 2 разів. У терміни пів року і 1 рік спостерігалась тенденція до зменшення рівня цього показника. НСТ-тест нейтрофілів показав зворотну тенденцію. Так, до лікування у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток НСТ-тест нейтрофілів був у 2,3 рази більшим референсного значення. Уже у терміни 0,5-2 місяці цей показник знизився на 21,5 %, у період до півроку – на 41,7 % і до року майже відповідав нормі.

Рівень імуноглобулінів класів А, М та G мав схожу тенденцію, яка характеризувалась зниженням у всі періоди спостереження.

Імунологічне дослідження продемонструвало, що стан системного імунітету у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток був певною мірою варіабельним, оскільки залежав від стадії захворювання, тривалості гнійно-запального процесу, супутньої соматичної патології, індивідуальних адаптаційних можливостей імунної системи тощо. Але проведений нами аналіз дозволив виявити певні закономірності.

Аналіз кількісних характеристик клітинної ланки імунітету, проведений за кластерами диференціювання з моноклональними антитілами CD3, CD4, CD8, CD16, CD22 показав тенденцію до зменшення відносного й абсолютного вмісту Т-лімфоцитів і Т-хелперів та збільшення Т-супресорів/цитотоксичних лімфоцитів (CD8) відносно контролю як у доопераційний період, так і після сануючих та повторних остеопластичних втручань. Крім того встановлено збільшення кількості нормальних кілерних клітин (NK-лімфоцити, CD16) та циркулюючих імунних комплексів майже в 2 рази. Зниження кількості фагоцитуючих клітин в 1,8-2,0 разів та їх поглинальної здатності перебігало на ф
о
н
і

Підтвердженням цьому є встановлене нами зниження рівнів імуноглобулінів А, М та G на фоні нормальних або підвищених показників кількості В-лімфоцитів (основних продуцентів антитіл), що свідчить про зменшення активності функціонування цих клітин. Такий стан імунної відповіді, разом із зниженням кількості фагоцитуючих клітин та їх поглинальної здатності, може бути ознакою послаблення протиінфекційного захисту та бути загрозливими в плані підтримання повільного перебігу мікробного запалення і хронізації інфекції в рані, зміни аутогенної мікрофлори на госпітальну, розвитку вірусної або грибкової суперінфекції, гальмування темпів відновних процесів в н
я

кістковій тканині. На основі вищевикладеного, ми вважаємо, що перспективним в прогностичному плані є визначення загальної кількості регуляторних субпопуляцій, бо пригнічення Т-хелперів на фоні зростання супресорної активності лімфоцитів сприяє зниженню швидкості та рівня клітинних реакцій, що погрожує поглибленням клітинного імунодефіциту в подальшому, до якого в перспективі може додатися дефіцит імуноглобулінів. Тож іншими показниками, які необхідно відслідковувати при моніторингу імунного статусу є рівні імуноглобулінів класів А, М та G. Важливим варіантом лабораторного критерію інфекційних ускладнень є визначення в динаміці рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які можуть блокувати клітинно-опосередковані реакції та поглиблювати імунодефіцит. Персистуючі ЦІК можуть тривало не виводитися із рідинних середовищ хворого, циркулювати в них та фіксуватися на клітинах крові, ендотеліоцитах мікросудин, що сприятиме токсико-алергічним реакціям або імунокомплексній патології і може спричиняти розвиток множинних органних дисфункцій та поглиблювати ті зміни, які визначаються значною мікробною ендогенною інтоксикацією. Тож, високі рівні ЦІК, що спостерігаються у хворого тривалий час, можуть бути ознакою в'ялого перебігу хронічного запального процесу, а різке їх підвищення – свідчити про загострення запального процесу. У хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток виникає розвиток імунодефіцитного стану того або іншого ступеня тяжкості: відхилення чинників специфічного імунітету (кількість Т-лімфоцитів та імуноглобулінів) відповідає I ступеню імунної недостатності (до 33 %), а неспецифічних показників (кількість і активність фагоцитуючих клітин) – II ступеню (від 34 до 66 %), що разом із сталістю і тривалістю цих змін доцільно трактувати як ознаки вторинного імунодефіциту змішаного типу з дисбалансом і дисфункцією клітинних, гуморальних та неспецифічних факторів захисту.

5.5 Особливості морфологічних змін у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

Патологічні аспекти, що розвиваються у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток включають широке коло

питань, що відносяться до морфогенезу та патогенезу даного процесу. Ми розглядаємо інфекційні ускладнення, що виникають у кістці як комплекс взаємозв'язаних клініко-морфологічних змін, що розвиваються в організмі людини не тільки як відповідь на механічне травмування, а і як процес взаємодії імпланту з кісткою, м'якими тканинами і механізмами зрощення перелому. Важливу роль у розвитку патологічного процесу при інфекційних ускладненнях після остеосинтезу довгих кісток відіграє наявний взаємозв'язок місцевих та загальних проявів остеомієліту, які можна визначити як клініко-патогістологічні паралелі, коли з допомогою патоморфологічного дослідження прогнозується перебіг інфекційного процесу.

Патоморфологічні зміни периімплантатних тканин характеризуються неоднорідністю. В усіх випадках сполучна тканина різного ступеня зрілості, прилегла до пластини, утворювала капсулу, в якій можна було розрізнити окремі компоненти у вигляді двох або трьох оболонок (рис. 5.2).

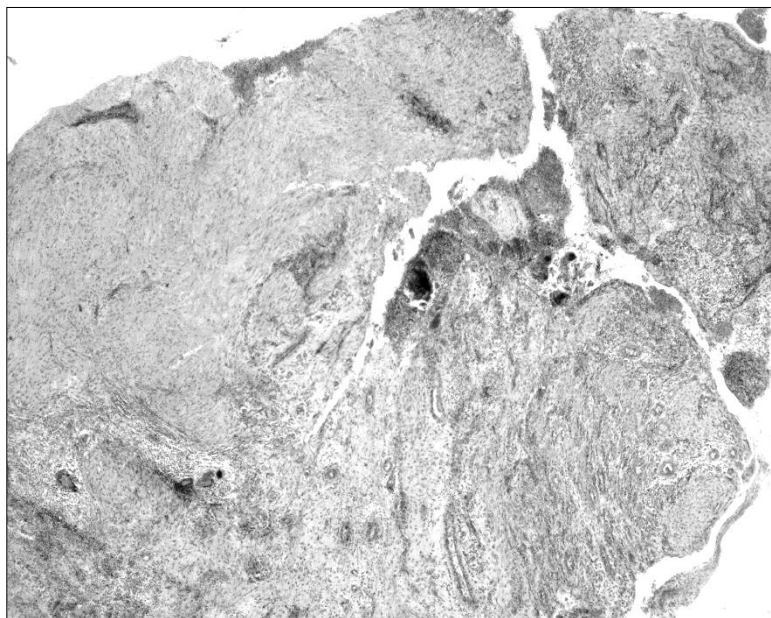


Рис. 5.2. Загальний вигляд біоплівки навколо імпланту у хворого на остеомієліт стегнової кістки. Пофарбування гематоксилином та еозином, сумарне збільшення 30×.

На рисунку 5.2 спостерігається масивні фіброзні розростання, які межують з поверхнею фіксатора. Особливо це характерно для внутрішньої

оболонки. У більшості випадків загального масиву дослідження капсула навколо імпланта мала товщину 1,0-1,2 мкм та була побудована із щільної фіброзної тканини. Варто зауважити, що у структурі капсули крім ділянок фіброзної тканини виявлялись і острівці добре васкуляризованих незрілих локусів сполучної тканини. У структурному відношенні дані локуси відповідали грануляційній тканині. На внутрішній поверхні капсули імпланта містилися неоднорідної товщини та форми нашарування фібринозного та/або фібринозно-гнійного ексудату. Місцями фібринозний ексудат утворював зону ущільненого нашарування, в якому продовжувалася організація накладень шляхом вrostання юних фібробластів з боку підлеглої грануляційної тканини або незрілої фіброзної тканини (рис. 5.3).

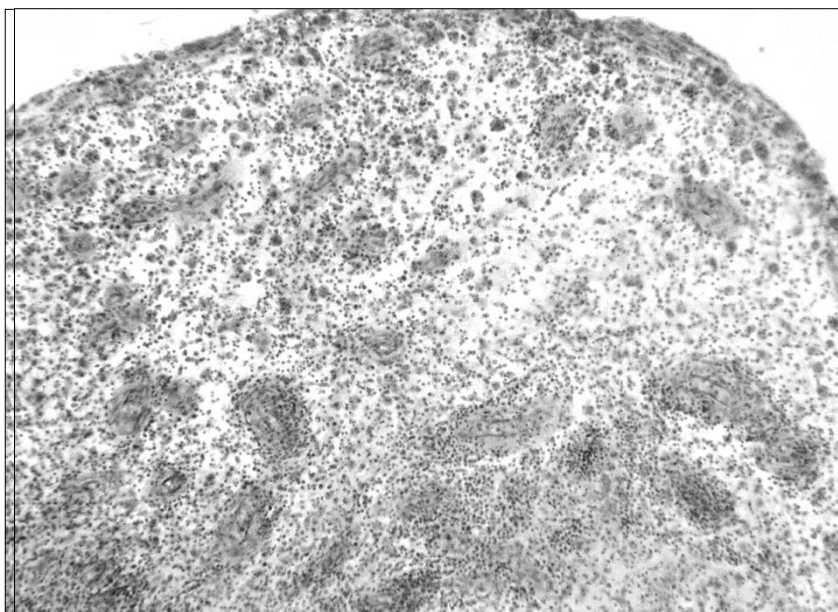


Рис. 5.3. Внутрішня оболонка капсули імпланта побудована з грануляційної тканини, що перебуває у стані дифузного запалення. Пофарбування гематоксиліном та еозином, збільшення 75×.

Серед інших варіантів утворення капсули імпланта найчастіше виявлялась наявність незрілої фібринозної тканини, клітини якої врастають у фібринозний ексудат, зосереджений на поверхні оболонки. Даний процес наведено на рисунку 5.4.

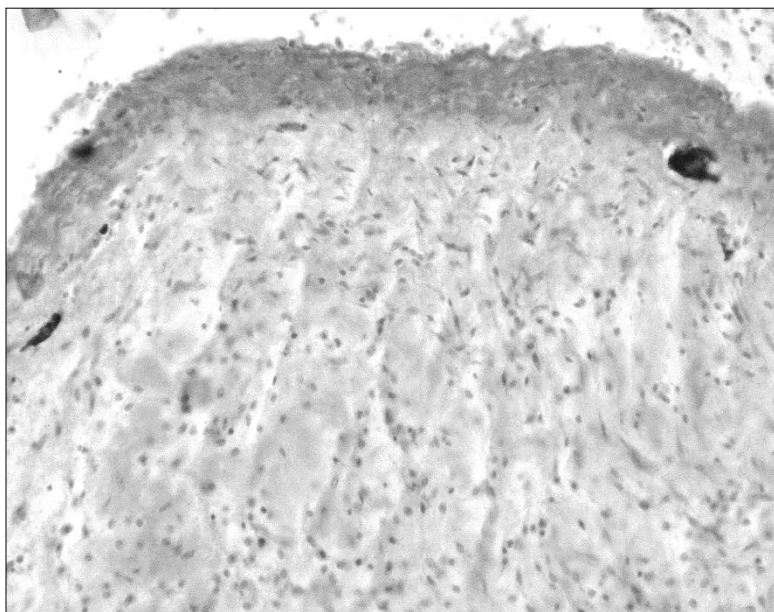


Рис. 5.4. Внутрішня оболонка капсули імпланта побудована з незрілої фіброзної тканини, клітини якої врастають у фібринозний ексудат, зосереджений на поверхні оболонки. Пофарбування гематоксиліном та еозином, сумарне збільшення 150×.

В зоні організації, переважно в ділянках грануляційної тканини, спостерігалось продуктивне запалення високої або низької активності. В інших випадках періімплантатні тканини мали будову типової капсули деструктивного остеомієлітичного осередку. Внутрішня оболонка капсули була утворена пухкою волокнистою, або незрілою фіброзною, або, найчастіше, грануляційною тканиною, які майже завжди несуть гістологічні ознаки неспецифічного ексудативного та продуктивного запалення. На рисунку 5.5 нами продемонстровано даний процес.

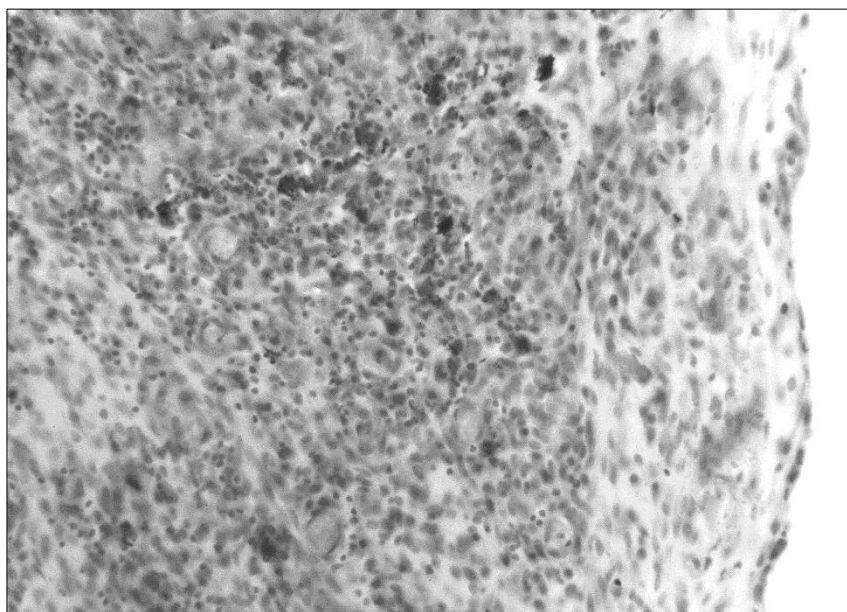


Рис. 5.5. Продуктивне запалення високої активності у внутрішній оболонці капсули осередку. Пофарбування гематоксиліном та еозином, збільшення

На рисунку 5.5 чітко видно ознаки продуктивного запалення високої активності у внутрішній оболонці капсули осередку. Грануляційна тканина містить щільні мононуклеарні інфільтрати. У пацієнтів з хронічним персистуючим остеомієлітом частіше спостерігалось продуктивне запалення низької інтенсивності. Цей процес характеризувався наявністю невеликої кількості нещільних мононуклеарних інфільтратів у гіпоцелюлярній фіброзній тканині.

В інших випадках періімплантатні тканини, також, мали будову типової капсули деструктивного остеомієлітичного осередку. Внутрішня оболонка капсули була утворена пухкою волокнистою, або незрілою фіброзною, або, найчастіше, грануляційною тканиною, які майже завжди несуть гістологічні ознаки неспецифічного ексудативного та продуктивного запалення. Запальний процес в окремих фрагментах біоптатів варіював за видом і поширеністю, та в ньому можна було виокремити ексудативний та продуктивний компоненти, продуктивне запалення можна було визначити як високоактивне або

низькоактивне (рис. 5.4, 5.5). Далі назовні внутрішня оболонка поступово переходила у середню, фіброзну, оболонку, ще далі назовні – у кісткову оболонку, що була похідним ендостальних та періостальних кісткових регенератів, які утворювались внаслідок резекції частини кістки. Проте в нашому матеріалі кісткові фрагменти траплялися порівняно рідко.

Найбільш характерною ознакою інфекційно-запального ускладнення у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток – є наявність ексудативного запалення у внутрішній оболонці капсули осередку. Прояви запального процесу при цьому є топографічно неоднорідними, але найхарактерніші види запалення – гнійне, фібринозно-гнійне (рис. 5.6), гнійно-геморагічне, гнійно-деструктивне, тобто – з вторинними коагуляційними фібриноїдними некрозами грануляційної тканини гнійного запалення у внутрішній оболонці капсули імпланту, навколо якого грануляційна тканина дифузно інфільтрована нейтрофілами та мононуклеарами. Проте у багатьох випадках запалення внутрішньої оболонки визначалося як серозне, або – серозно-фібринозне, або – фібринозне, або – продуктивно-інфільтративне певної інтенсивності. В деяких випадках та деяких локусах капсул імплантів також спостерігалися картини ворсинкоподібної гіперплазії грануляційної тканини внутрішньої оболонки.

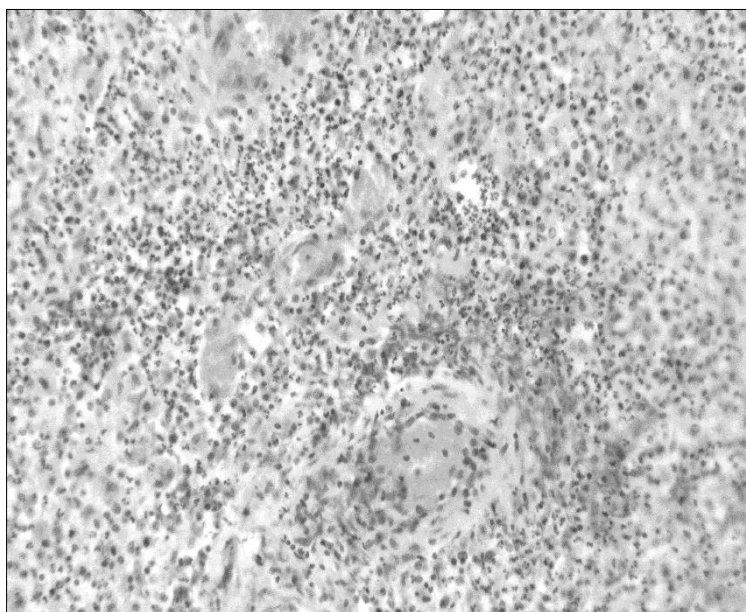


Рис. 5.6. Гнійне запалення у внутрішній оболонці капсули імпланту. Пофарбування гематоксиліном та еозином, збільшення 150×.

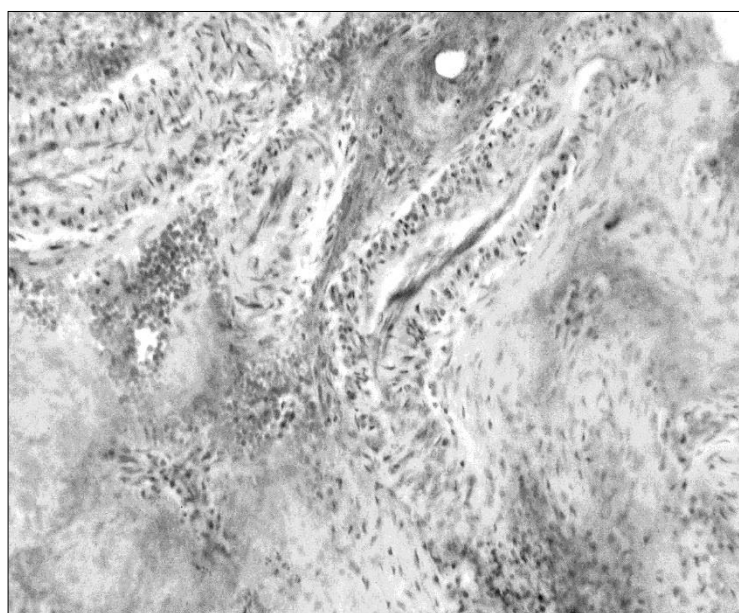


Рис. 5.7. Фібринозний вторинний некроз (ділянки позначено стрілками) у капсулі імпланту. Пофарбування гематоксиліном та еозином, збільшення

Хоча найчастіше у фіброзній оболонці капсули імпланту траплялося продуктивне запалення, все ж більшої чи меншої величини ділянки ексудативного також мали місце, іноді вони набували характеру обмеженої флегмони, тобто дифузного

гнійного запалення, або мікроабсцесів. Найбільш характерними були також поля та мікроосередки хронічного продуктивного запалення високої або низької активності, де переважали мононуклеари, макрофаги та плазмоцити.

У деяких біоптатах періімплантатних тканин від хворих з клінічними ознаками інфекційно-запального ускладнення ОС у фіброзній оболонці визначалися більшої чи меншої величини ділянки коагуляційного ішемічного некрозу, що наведено на рисунку 5.8. На рисунку 5.8 видно, що фіброзна тканина містить ділянку безклітинного характеру, за відсутності перифокальної запальної та репаративної реакції. При цьому в судинах, що лежали поблизу капсули, іноді спостерігалися картини неспецифічних васкулітів, з фіброзом стінок та частковою obturaцією просвітів. Ці патологічні зміни також виникали внаслідок персистування хронічного неспецифічного запального процесу у фіброзній оболонці капсули осередку.

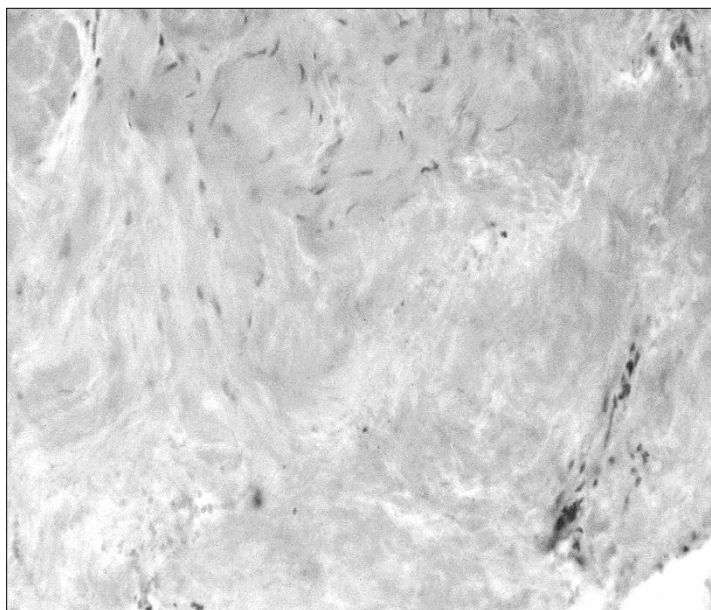


Рис. 5.8. Ішемічний фібронекроз у фіброзній оболонці капсули імпланта. Пофарбування гематоксиліном та еозином, збільшення 150×.

Фрагменти кісткової тканини у біоптатах досліджуваних тканин траплялися порівняно рідко. У фрагментах, що мали будову компактної або губчастої кістки, спостерігали малі та великі остеонекрози, ознаки триваючої перебудови, при цьому у кістковомозкових порожнинах і судинних каналах

містилася фіброзна тканина різного ступеня зрілості, яка подекуди була інфільтрована більш або менш щільними запальними інфільтратами, що склалися переважно з мононуклеарів, макрофагів та плазмацитів. При цьому гістологічна картина нагадувала патологічні зміни, які регулярно спостерігаються в осередках ураження за фіброзівної, або фіброзівної з мікроабсцедуванням, форм хронічного гематогенного остеомієліту – так званого фіброзівного остеомієліту Гарре. На рисунку 5.9 наведено поширені мононуклеарно-макрофагально-плазмацитарні інфільтрати серед фіброзної тканини.

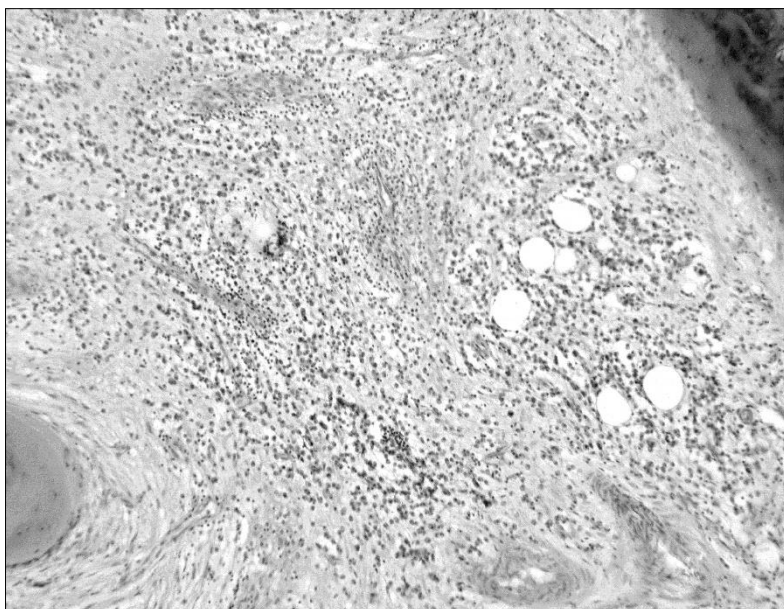


Рис. 5.9. Продуктивне запалення високої активності у комірках спонгіозної кістки, яка прилягає до фіброзної капсули імпланта. Пофарбування гематоксиліном та еозином, збільшення 75×.

Інтегральний аналіз частоти виявлення випадків різного ступеня вираженості патологічних змін у біоптатах тканин осередків у хворих з інфекційними ускладненнями остеосинтезу наведено у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Інтегральний аналіз розподілу частоти виявлення випадків патологічних змін у біоптатах тканин у хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

Морфологічна ознака	1 група			2 група			Загал. масив		
	абс.		Ri	абс.		Ri	абс.		Ri
Переважає більш зрілої фіброзної тканини									
Переважає менш зрілої грануляційної тканини									
Середнє або фібринозне запалення									
Гнійне або фібринозно-гнійне, або гнійно-деструктивне запалення									
Продуктивне низької активності запалення									
Продуктивне високої активності запалення									
Загалом									

Наведений аналіз даних таблиці 5.5 вказав на такі особливості розподілу. Так, серед пацієнтів масиву дослідження найчастіше виявлялось переважає менш зрілої грануляційної тканини у капсулі металофіксатора. Дана морфологічна ознака спостерігалась у 25,6 % пацієнтів масиву дослідження і

займала перше рангове місце. Серед пацієнтів першої групи ця морфологічна ознака виявлялась дещо частіше, у 31,1 % випадків і також займала перше рангове місце у групі. Серед пацієнтів другої групи переважання менш зрілої грануляційної тканини у капсулі імпланта зустрічалось лише у 11,9 % випадків і у ранговому розподілі займало четверте рангове місце. Інфекційне або фібринозно-гнійний вид ексудативного запалення різної активності у внутрішній оболонці осередку зустрічався у 21,2 % пацієнтів загального масиву. Ранговий розподіл визначив для них друге рангове місце. У групах порівняння була виявлена велика різниця у розподілі даного морфологічного показника. Якщо у першій групі інфекційне або фібринозно-гнійний вид запалення зустрічалось у ця морфологічна ознака зустрічалась у 2,5 рази рідше і займала п'яте рангове місце.

Третє рангове місце у загальному масиві займали пацієнти з серозним або фібринозним видом запалення, що було виявлено у 17,9 % пацієнтів. Цей вид запалення частіше спостерігався серед пацієнтів другої групи, де воно було виявлено у 32,1 % пацієнтів і займало перше рангове місце. У першій групі ця морфологічна ознака зустрічалась у 2,6 разів рідше і займала четверте рангове місце у розподілі. Продуктивне високої активності запалення зустрічалось у 15,5 % пацієнтів загального масиву, що розподілило їх на четверте рангове місце. Як і для попередньої морфологічної ознаки виявлено переважання її у другій групі. Якщо у другій групі ця морфологічна ознака зустрічалась у 20,4 % випадків, то у першій групі лише 13,5 % випадків. Переважання більш зрілої фіброзної тканини у капсулі металофіксатора зустрічалось у 10,1 % пацієнтів загального масиву і займало п'яте рангове місце у розподілі. Ця морфологічна ознака також превалювала серед пацієнтів другої групи, де її було виявлено у 16,9 % випадків і надано третє рангове місце. На відміну від другої групи, у першій групі ця морфологічна ознака у 7,4 % випадків, що більш ніж удвічі рідше. Продуктивне низької активності запалення зустрічалось найрідше у загальному масиві і тому

займало шосте останнє рангове місце. У групах спостереження ця морфологічна ознака зустрічалась приблизно в однаковій кількості випадків.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,3808, поліхоричний показник зв'язку C 0,5301, критерій вірогідності Пірсона χ^2 78,8256. Представлені показники свідчать, що між морфологічними ознаками і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а вказані положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 78,8256 $\geq \chi^2_{st}$ 11,07) ($p \leq 0,05$).

Таким чином, аналіз морфологічних змін у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток продемонстрував наступні особливості розподілу:

перед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною було виявлено переважання менш зрілої грануляційної тканини

перед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС було виявлено серозне або фібринозне запалення (32,2 %), продуктивне високої активності запалення (20,4 %) та переважання більш зрілої фіброзної тканини (16,9).

мографічно складні поєднання тканинних компонентів в періімплантатних тканинах ураженої кістки зумовлюють різні особливості будови остеомієлітичних осередків; узагальнивши їх, ми окреслили дві основні форми внутрішньокісткових запальних осередків. А – деструктивна, або макро-абсцедивна, яка майже завжди характеризується наявністю порожнини деструкції різного розміру та конфігурації й високоактивним ексудативним або продуктивним запаленням, що характерно для пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною і Б – фіброзивну або точніше – фіброзивно-

остеосклерозивну, за якої порожнина деструкції та ексудативне запалення відсутні, а в кістці переважає продуктивно-інфільтративне запалення фіброзної та грануляційної тканини, що характерно для пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС.

5.5 Мікробіологічна діагностика інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток

Найважливіше значення для постановки діагнозу та лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток має передопераційне мікробіологічне дослідження з метою ідентифікації мікробного агента та визначення чутливості до антибактеріальних препаратів. В даний час найбільш ефективною методикою є посів зразків тканин у флакони з аеробними та анаеробними середовищами. Проведення передопераційної біопсії дозволяє верифікувати збудника та визначити його чутливість до антибактеріальних препаратів на догоспітальному етапі. Мікробіологічне дослідження єдиного зразка тканини має низьку чутливість та може призводити до помилкових висновків про наявність або відсутності інфекції. З метою підвищення ефективності, ми використовували декілька біоптатів (іноді з 5 локусів) для підвищення шансів на висі патологічного агента.

Результати мікробіологічного дослідження матеріалу взятого у хворих з локусів інфекційного процесу після остеосинтезу довгих кісток наведено у таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Результати мікробіологічних досліджень у груп спостереження

хворі / проби з різною локалізацією вогнища запалення	число хворих чи проб клінічного матеріалу	з них з позитивним результатом / %	з них за видами мікроорганізмів, %								
			S.aureus		KNS		Str.pyogenes	Enterococcus faecalis	ентеробактерії	P.aeruginosa	Інші мікроорганізми
			Всього	MR	всього	MR					
1 група	148	89,2	68,9	25,5	18,2	12,0	14,9	19,5	15,5	13,5	8,7
Проби	503	74,1	60,8	18,1	13,7	18,8	2,2	9,6	10,5	9,0	5,6
2 група	59	93,3	55,9	33,3	23,7	21,4	8,5	16,9	3,4	18,9	15,2
Проби	183	91,2	40,4	18,9	27,8	9,8	7,6	7,6	10,4	16,4	9,8

Представлений розподіл мікробіологічних досліджень показав на деякі відмінності серед пацієнтів груп спостереження. Середня кількість досліджувальних матеріалів становила $3,4 \pm 0,1$ проби, а у другій групі $3,1 \pm 0,1$ проби. Серед пацієнтів першої групи, кількісь позитивних проб була у 89,2 % випадків; однак рівень проб з висівом мікроорганізму, у цій групі був досить низьким – лише 74,1 %. У порівнянні з другою групою кількість позитивних проб була трохи вищою – 93,3 % випадків, однак рівень висівів був вищим серед пацієнтів цієї групи. Різниця між групами становила 19,2 %, що вказує на те, що у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС спостерігалась краща біодоступність патологічного матеріалу. Найчастішим патогеном, висіяний серед пацієнтів обох груп спостереження був *S.aureus*. Цей мікроорганізм був виявлений у 68,9 % пацієнтів першої групи і займав тут перше рангове місце. на перших позиціях серед усіх результатів мікробіологічного дослідження. Серед пацієнтів другої групи лише 40,4 % проб було позитивними, що у 1,5 рази менше ніж у першій групі. Виявлена різниця і між наявністю *S.aureus* метицилінрезистентних штамів (MR). Так, у першій групі пацієнтів з виділеним

MR було четверта частина від всіх *S.aureus*, а у другій групі – третина. Кількість досліджень з висіяними *S.aureus* MR була приблизно однаковою.

Друге рангове місце у розподілі першої групи займали пацієнти з висіяним *Enterococcus faecalis*, що було виявлено у 19,5 % випадків. У другій групі пацієнти з висіяним *Enterococcus faecalis* зустрічались дещо рідше і тому займали четверте рангове місце. Група коагулазонегативних стафілококів (KNS) у пацієнтів після остеосинтезу пластиною була висіяна 18,2 % випадків і у ранговому розподілі займала третє місце. Кількість позитивних проб з даним патогеном становила 13,7 % у пацієнтів першої групи. Серед пацієнтів другої групи коагулазонегативні стафілококи висівались дещо частіше у 23,7 % випадків. Варто зауважити, що кількість позитивних проб з цим патогеном була удвічі вищою у другій групі. Кількість MR штамів KNS – у 1,8 рази вищою у другій групі. Ранговий розподіл визначив для них друге місце.

У 15,5 % пацієнтів першої групи спостерігалась наявність грамнегативних ентеробактерій у досліджуваних зразках тканин. Пацієнти з таким патогеном у першій групі займали четверте рангове місце. Серед усіх позитивних проб ця група мікроорганізмів зустрічалась у 10,5 % випадків. У другій групі цей патоген виділявся у такому ж відсотку позитивних проб, але як достовірною причиною інфекційного процесу був виявлений лише у 3,4 % пацієнтів. У порівнянні з першою групою ентеробактерії як причина інфекційного процесу спостерігались у 4,5 рази рідше ніж серед пацієнтів першої групи. Ранговий розподіл другої групи визначив для них останнє сьоме місце.

У першій групі на п'ятому ранговому місці пацієнти з висіяним *Str.pyogenes*. Цей грампозитивний патоген був виявлений у 14,9 % пацієнтів цієї групи. Варто зауважити, що кількість позитивних проб була лише 2,2 %, що вказує на провідну роль цього патогену у формуванні біоплівки. В той же час у другій групі *Str.pyogenes* зустрічався значно рідше, але кількість позитивних проб у цій групі була у 3,5 рази більшою у порівнянні з першою групою. Рс.

першої групи та займав шосте рангове місце. У першій групі 9,0 % позитивних проб висівався цей патоген. У другій групі виявлено превалювання цього патогену, де він зустрічався у 18,9 % пацієнтів. Кількість позитивних проб з *Ps. aeruginosa* серед пацієнтів другої групи було у 1,8 разів більше ніж у першій групі.

Останнє рангове місце у першій групі займали пацієнти з висіяними іншими мікроорганізмами. У цю когорту входили висіяні патогени кількість яких була невисока, однак у загальному серед пацієнтів першої групи ці види мікроорганізмів спостерігались у 8,7 % випадків першої групи. Найчастіше у цій когорті виділялись *Klebsiella spp* (23,3 %), *Acinetobacter* (16,0 %), *Pr. Vulgaris* (14,7 %) та *Citrobacter* (8,0 %). У другій групі подібних пацієнтів було у 1,7 разів більше, а у структурі переважали *S.haemolyticus MR* (27,5 %), *E.faecium* (19,4 %) та *Clostridium spp.* (14,1 %).

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,2925, поліхоричний показник зв'язку C 0,4757, критерій вірогідності Пірсона χ^2 60,5475. Наведені показники свідчать, що між висіяним патогеном і виникненням інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток існує прямий, позитивний помірної сили зв'язок, а представлені положення знаходиться у межах поля вірогідності (χ^2 60,5475 \geq χ^2_{st} 12,592) ($p \leq 0,05$).

Представлений аналіз мікробіологічного дослідження масиву спостереження продемонстрував такі особливості розподілу:

кількість позитивних проб була вищою у пацієнтів після БІОС 91,2 % проти 74,4 % у пацієнтів після остеосинтезу пластиною.

обох групах спостереження у мікрофлорі висівів превалювали *S. aureus*, однак у першій групі незважаючи на більшу кількість висівів, наявність MR штамів було меншою.

викладеного стає більш чіткою картина підвищеної інфікованості хворих за БІОС, ніж при використанні для остеосинтезу пластин зі

збільшенням MR форм стафілококів, ентерококів, *P. aeruginosae* та інших ентеробактерій.

Таким чином, проведений аналіз низки діагностичних досліджень продемонстрував особливості рентгенологічної, лабораторної, біохімічної, патоморфологічної та мікробіологічної складової цього процесу. Виявлені закономірності є визначальними у розробці та впровадженні лікувально-діагностичної тактики для підвищення якості та результатів лікування пацієнтів даної категорії.

РОЗДІЛ 6

АЛГОРИТМ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ІНФЕКЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПІСЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ДОВГИХ КІСТОК

6.1 Загальні положення

Сучасну травматологію та ортопедію, неможливо уявити без використання різноманітних імплантів. Однак низка невирішених питань все ще гальмує розвиток цих перспективних напрямків медицини. Інфекційні ускладнення є найбільшою проблемою в імплантології. Нагноєння часто зводить нанівець результати втручання та призводить до розвитку загрозливих для життя хворого станів. Інтенсивне застосування імплантатів у травматології та ортопедії в другій половині XX століття, поряд з очевидними перевагами в тактиці хірургічного лікування і подальшого поліпшення якості життя пацієнтів, сприяло й виникненню інфікування. Залежно від ступеня тяжкості ушкоджень кінцівок і часу надання допомоги після травматичного впливу, виникнення інфекції відзначається в 5,3 – 75,4 % випадків. Досить часто це закінчується розвитком остеомієліту від 3 до 24 % після відкритих переломів та до 8 % – після оперативного лікування закритих переломів із застосуванням імплантів.

Всі результати досліджень свідчать про необхідність застосування комплексної стратегії дії на інфекційний агент. Відомо, що хірургічний метод є обов'язковим і направлений на висічення або механічне очищення вогнища, що призводить до руйнування зв'язків між мікроорганізмами біоплівки, однак немає явних критеріїв візуалізації патологічних тканин під час хірургічних втручань, що, на жаль, часто призводить до нерадикальності та рецидиву. Але до теперішнього часу існують суперечки в літературі, що до основних питань хірургічної тактики лікування інфекції при остеосинтезі: чи замінювати імплант

при незрощенні, одно – або двоетапне втручання, через який термін проводити другий етап; видаляти, стабілізувати чи замінювати імплант при нестабільній фіксації; можливість і необхідність застосування внутрішнього остеосинтезу при інфекції. Удосконалення сучасної стратегії лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу довгих кісток було однією з задач нашого дослідження і спонукало нас до його виконання.

6.2 Методики лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

Загальні принципи лікування імплант асоційованої інфекції у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток включають радикальну обробку рани, обробку імплантатів, системну та місцеву антибіотикотерапію, реконструкцію дефектів кістки та м'яких тканин, функціональне відновлення. На нашу думку, у лікуванні пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток повинен бути сформований мультидисциплінарний підхід, включаючи роботу хірургів, інфекціоністів, фармацевтів і мікробіологів, що значно підвищить ефективність лікування. Вибір конкретних методів лікування повинен враховувати багато факторів, таких як місце інфікування і тривалість, тип збудника та вірулентність, імунітет пацієнта і вимоги, а також очікування пацієнтів.

Клінічні прояви інфекцій, пов'язаних із засобами внутрішньої фіксації, є багатогранними і залежать від попередньої травми або хірургічного втручання, анатомічної локалізації, якості кістки та навколишніх м'яких тканин, проміжок часу між остеосинтезом (травма, хірургічне втручання) та проявом інфекції, типом мікроорганізму. Рання післяопераційна інфекція (<3 тижнів), що називається інфекція області хірургічного втручання (ІОХВ) зазвичай характеризується еритемою, місцевою гіпертермією, тривалим загоєнням рани та мокнучою раною з виділенням ексудату. Таким чином, порушення загоєння ран після внутрішньої фіксації є дуже підозрілими на ранню інфекцію, і їх слід як таку лікувати. Першим кроком завжди є хірургічне втручання з діагностичною

та лікувальною метою. Відстрочені (3–10 тижнів) або хронічні (≥ 10 тижнів) інфекції, як правило, викликані низьковірулентними мікроорганізмами, а саме коагулазонегативними стафілококами. Однак вони також можуть бути результатом неадекватного лікування ранньої інфекції. Якщо пацієнта з порушенням загоєння ран лікують коротким курсом антибіотиків без хірургічного втручання, клінічні ознаки пригніченої ранньої інфекції зазвичай з'являються знову в більш пізньому періоді. Відстрочені та хронічні інфекції проявляються постійним болем та/або ознаками місцевого запалення, такими як еритема, набряк або періодичний дренаж гною.

У початковому періоді серед варіантів лікування ми віддавали перевагу операційним заходам з дебрідментом (D) довгостроковим пригніченням антибіотиками (A), обробку рани та утримання імплантату (IR) (DAIR), Зберігання імплантату без інфекції є ідеальним, і вважається, що DAIR має різні показники успішності залежно від факторів пацієнта, тривалості інфекції, виду мікроорганізмів, вибору процедури очищення, вибору антибіотика та тривалості його використання. Метою лікування інфекції, у пацієнтів після остеосинтезу є консолідація перелому та профілактика хронічного остеомієліту. На відміну від перипротезної інфекції, повне викорінення інфекції, пов'язаної з імплантами для остеосинтезу, не є основною метою, доки стійка біоплівка не порушує загоєння кістки. Повне загоєння зазвичай відбувається, як тільки сторонній матеріал видалається після консолідації перелому. У використанні методики DAIR, на нашу думку, саме стабільність перелому має вирішальне значення для запобігання та лікування інфекції, пов'язаної з імплантом. Основними цілями хірургічного лікування є висічення, при можливості, країв рани та стабілізація. Методика дебрідменту включає діагностичну біопсію для мікробіологічної та гістологічної оцінки. Крім того, важливим є ретельне видалення гною, некротичної тканини, мертвої кістки, оболонок абсцесу та грануляційної тканини. Якщо перелом все ще стабільний і пацієнт не страждає на сепсис, імплант можна залишати.

Радикальна обробка є одним з найефективніших способів зменшення бактеріального навантаження на інфіковані тканини, що також є ключем до зниження ризику рецидиву інфекції. У кожному випадку обробка та дебрідмент відрізнялися в залежності від різних анатомічних сегментів та місць інфікування. Але незважаючи на особливості санації всім пацієнтам з процедурою DAIR виконується промивання рани, найчастіше хлоргексидином або декасаном та основним принципом залишається повне видалення всіх некротичних і деваскуляризованих тканин.

Некректомія полягала у максимальному видаленні всіх патологічно змінених тканин та біоплавки, яка утворилась навколо імпланту. Для більш радикального дебрідменту та руйнування зв'язків в біоплівці ми застосовували ультразвукову кавітацію. Особливе значення кавітація з розчинами антисептику має при використанні оперативних втручань без видалення імпланту. Всі хворі отримували антибактеріальну терапію, середній курс склав $37 \pm 7,7$ днів. Зазвичай, протягом двох тижнів антибіотики вводились парентерально, в подальшому – перорально. При застосуванні ступінчастої терапії парентеральне введення антибіотиків продовжували протягом 10–20 діб. За нашими спостереженнями цього терміну, при своєчасно і радикально виконаному хірургічному втручанні було цілком достатньо. За цей час поліпшувалося самопочуття хворого, нормалізувалась температура, визначалась позитивна динаміка в аналізах крові, що і служило свідченням для переходу на другий етап ступінчастої антибактеріальної терапії.

У схемі загальної антибіотикотерапії використовувались емпіричні призначення згідно з наявними збудниками імплантасоційованої інфекції а також враховувалось здатність до біоплівкоутворення певних мікроорганізмів. Якщо імплантат стабільний із безпечною ситуацією з м'якими тканинами, прийнятним рішенням може бути санація з утриманням імплантатів з подальшим прийомом антибіотиків до зрощення перелому, з яких перші два тижні слід вводити внутрішньовенно. Існуючі схеми антибіотикотерапії спираються на

чутливість найпоширеніших антибіотиків і здатність їх діяти на біоплівку найчастіше висіяних патогенів.

Не доцільно мати велику надію на ерадикацію інфекційного процесу лише призначенням антибактеріальної терапії. Взяття матеріалу для бактеріологічного дослідження обов'язково проводиться до призначення антибіотикотерапії, але існують стандартні схеми емпіричної терапії. Більшості з пролікованих хворих були проведені неоднократні курси в яких, переважно, орієнтувались на грам позитивну мікрофлору і тому використовували: кліндаміцин, амоксицилін або ципрофлоксацин. А іноді при недоведеному грам- збуднику проведені курси меропініму або іміпініму. За нашими спостереженнями, в групі де збудником виявився грам негативний мікроорганізм, навіть при радикальній санації і застосуванні відповідних посіву препаратів виникав рецидив захворювання. Так, при полірезистентній клебсієлі, в результатах мікробіологічного дослідження, виявлялась чутливість виключно до колістину. При застосуванні препаратів з даною діючою речовиною клінічної відповіді не отримано.

При призначенні антибіотикотерапії ми притримувались розподілу, у якому виділили три стадії інфекційного процесу:

- перша стадія - нестабільної клінічної картини, при якій збудник і його чутливість до антибіотику не відомі, антибактеріальна терапія носить емпіричний характер, найчастіше призначається антибіотик широкого спектру дії;

- друга стадія - клінічна картина поліпшується, збудник і його чутливість встановлені, що дозволяє провести корекцію антибактеріальної терапії;

- третя стадія - настає одужання, і антибактеріальна терапія може бути завершена, або продовжена до нормалізації клініко-лабораторної картини.

В своїй практиці ми застосовували ступінчастий підхід до антибактеріальної терапії, клінічна і економічна ефективність якого доведена в багатьох роботах. Суть цього підходу полягає в двоетапному застосуванні

антибіотиків з переходом з парентерального на ентеральний шлях введення. Ступінчаста терапія забезпечує клінічні і економічні переваги. Переваги для пацієнта пов'язані із зменшенням кількості ін'єкцій, що робить лікування комфортнішим і зменшує ризик ін'єкційних ускладнень (флебітів, ін'єкційних абсцесів, катетер-асоційованих інфекцій). Крім того, у разі позитивної динаміки захворювання і відсутності необхідності в лікувально-діагностичних заходах, що вимагають перебування пацієнта в стаціонарі, він може виписатися раніше і продовжувати лікування в домашніх умовах, а скорочення терміну госпіталізації дозволяє знизити частоту нозокоміальної інфекції.

У нашому дослідженні процедура DAIR була проведена 27 пацієнтам загального масиву, що становило 13,0 % випадків. У першій групі пацієнтів з такою методикою лікування було 20, що становило 13,5 % випадків у групі. Серед пацієнтів другої групи ця лікувальна схема була проведена 7 пацієнтам, що відповідало 11,9 % випадків групи. Використання методики DAIR було ефективним у 19 випадках загального масиву, що становило 70,4 %. Варто зауважити, що за даними Onsea J, et al. (2018) DAIR має успіх у 68-88 % пацієнтів з ранньою імплантасоційованою інфекцією. У групах спостереження відмічалась значна дисипація розподілу. Так, у першій групі позитивний результат DAIR був виявлений у 13 пацієнтів, що становило 65,0 % групи. У другій групі позитивний результат виявлений у 6 пацієнтів, що становило 85,7 % випадків. В обох групах спостереження та в загальному масиві вказані дані знаходились у межах поля вірогідності ($p \leq 0,05$). Як вказав проведений аналіз використання DAIR кращі результати відмічались у пацієнтів з ІОХВ після БІОС. На нашу думку, це пов'язано з меншою хірургічною травматизацією м'яких тканин у технології БІОС.

Для ілюстрації даної методики можна навести клінічний приклад хворої П., 56 років. Отримала закритий перелом дистальної частини кісток гомілки зі зміщенням. Лікувалась в одній з міських лікарень, де через два дні після травми проведено відкриту репозицію та МОС пластиною перелому. Післяопераційний період ускладнився утворенням рани в ділянці гомілки, дном якої виявився

фіксатор. Переведена у відділення кістково-гнійної хірургії. При лабораторному контролі порушень з боку інших органів не виявлено, супутньої патології у хворої немає, шкідливі звички відсутні, мікробіологічно – епідермальний стафілокок. Через 3 тижні після остеосинтезу хворій проведено дебрідмент з висіченням нориці. Післяопераційна рана загоїлась первинно. Хвора отримала курс антибактеріальної терапії. При п'ятирічному спостереженні рецидиву інфекційного процесу не було.

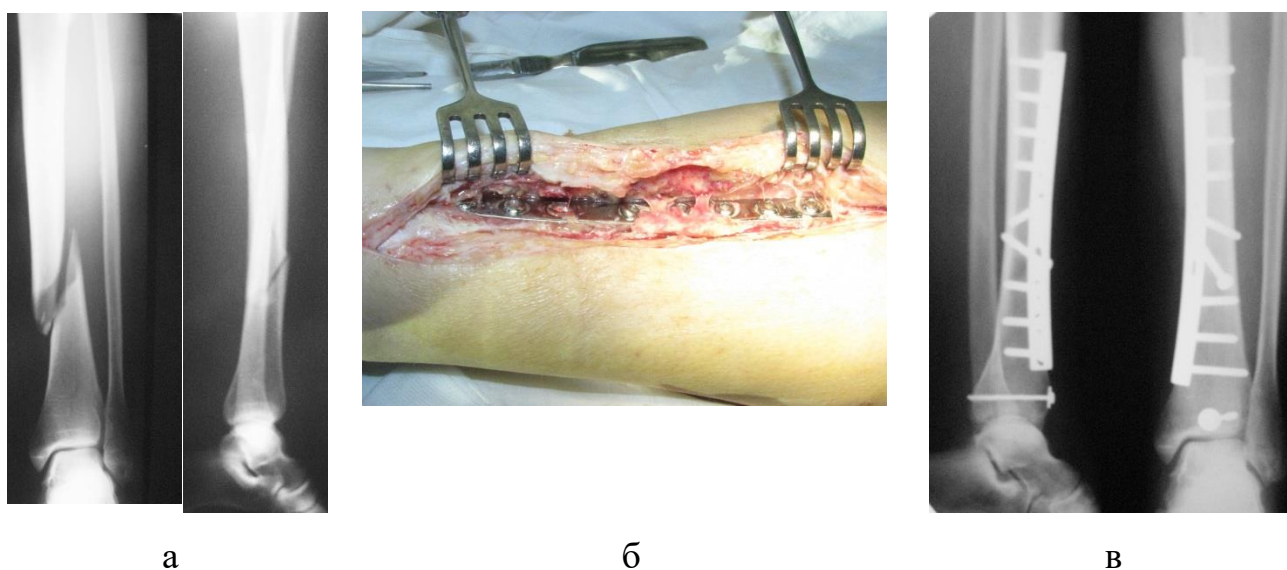


Рис. 6.1. Фото рентгенограм та операційної рани хворої П.

а – рентгенограми після перелому;

б – фото операційної рани під час дебрідменту;

в– рентгенограми через три роки після остеосинтезу.

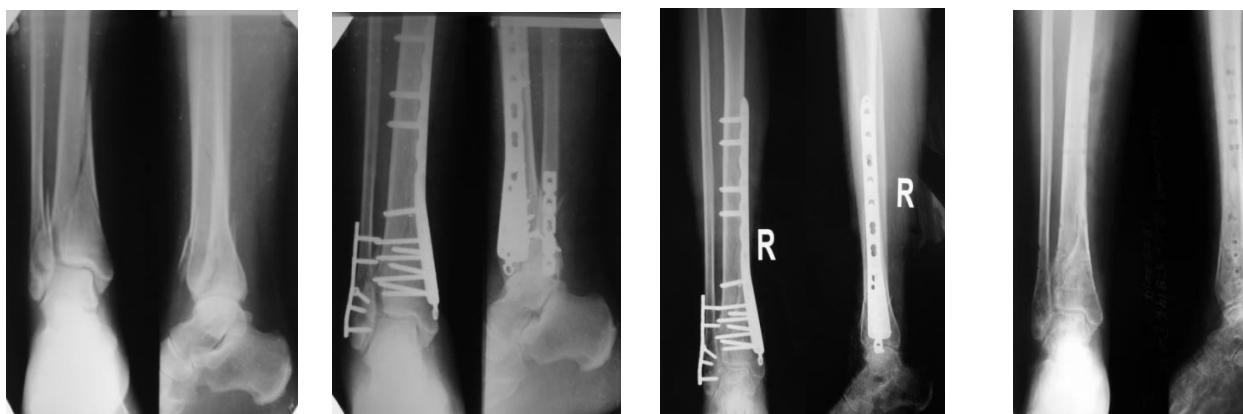
Більшість хворих, які потрапляють до нас у відділення, вже тривалий час знаходились під спостереженням лікарів, їм застосовувались різні неефективні схеми як консервативного, так і оперативного лікування. Звертає на себе увагу група хворих з інфекцією після остеосинтезу, у яких відбулось зрощення перелому та після видалення імпланту, при тривалому спостереженні не було рецидиву інфекції. Цей варіант перебігу інфекції області хірургічного втручання є визначеною як «імплант–асоційована інфекція». Як правило, клінічна картина цього ускладнення млява, виключно рани або нориці біля місця втручання

свідчать про існування інфекції, а при сануючому втручанні визначається гарне кровопостачання кістки.

Клінічним прикладом випадку інфекційного ускладнення в даній групі може бути хвора Н., яка отримала травму в побуті і доставлена в ЦРЛ. Після обстеження встановлено діагноз: закритий багатоуламковий перелом правої в/гомількової в дистальній частині та м/гомількової кістки зі зміщенням відламків. Хворій при госпіталізації виконано скелетний витяг за п'яткову кістку. Через 1 тиждень було проведено МОС пластиною в/гомількової та м/гомількової кісток. Рани загоювались після операції вторинно, та гнійно – запальний процес не був ліквідований до консолідації. Хвора весь період отримувала антибактеріальну терапію амоксицилін. ССЗР не було. Супутньої патології та шкідливих звичок у хворої не визначено.

З приводу ІОХВ була госпіталізована у відділ КГХ ІТО. Проведені загально клінічні та інструментальні дослідження. У хворої при поступленні визначається рана-нориця в ділянці нижньої третини гомілки, яка сполучається з фіксатором. Всі лабораторні показники в межах норми. При мікробіологічному дослідженні виділений золотистий стафілокок, під час оперативного втручання збудник підтверджено.

Хворій проведено оперативне втручання: ФНЕ с/н/3 правої гомілки, видалення металоконструкції з правої в/гомількової та м/гомількової кісток. В результаті лікування ліквідований гнійно–запальний процес та відновлена функція кінцівки. При віддаленому (10 років) спостереженні рецидивів захворювання не було.



а

б

в

г

Рис. 6.2. Рентгенограми:

а – під час перелому;

б – після остеосинтезу;

в – під час поступлення у відділення КГХ;

г – після оперативного втручання: ФНЕ с/н/З правої гомілки, видалення МОС з правої в/гомілкової та м/гомілкової кісток.

Видалення або утримання імплантатів вимагає комплексного розгляду багатьох факторів, включаючи стабільність структури імплантат-кістка, локалізацію і тривалість інфекції, соматичний статус пацієнта, тип патогена та вірулентність, стан м'яких тканин й можливість радикальної обробки. У нашій групі проводилось видалення фіксаторів, включаючи пацієнтів із залежністю від наркотиків або куріння, ослаблений імунітет, який не може відновитися за короткий час, відкритий перелом, незадовільна фіксація, зменшення або нестабільна фіксація перелому, поганий стан м'яких тканин або недостатнє покриття рани та бактерії, які важко лікувати. Крім того, імплантат також видалявся у випадку гострого компартмент-синдрому, особливо з некрозом м'яких тканин та інфекцією.

Оскільки тривалість інфекції безпосередньо визначає стан бактеріальної біоплівки, ми вважали, що час після фіксації перелому є важливим показником для вирішення питання про те, чи можна зберегти імплантати. У пацієнтів зі середніми строками виникнення інфекції, що становили від трьох до десяти тижнів після остеосинтезу, нами було проведено некректомію з видаленням імпланту. Зазвичай у таких пацієнтів не було ознак кісткового дефекту, однак відмічалось нестабільність остеосинтезу. Саме тому цій групі пацієнтів нами було виконано заміну методу фіксації перелому з дебрідментом.

Клінічним прикладом випадку інфекційного ускладнення в даній підгрупі може бути хворий П., 1976 р.н. госпіталізований до відділу кістково-гнійної хірургії з діагнозом: хронічний п/травматичний остеомієліт правої в/гомілкової кістки в/3, норицева форма, Стан після ЧКО в АЗФ, БІОС, неконсолідуєчий перелом в/3 в/гомілкової кістки, консолідований перелом м/гомілкової кістки в в/3, консолідуєчий у с/3, стан після ротації шкірно–м'язового клаптя по медіальній поверхні правої гомілки.

З анамнезу хвороби пацієнта відомо, що травма на виробництві, був доставлений в лікарню швидкої медичної допомоги (ЛШМД) з діагнозом відкритий багатоуламковий перелом у в/3 правої гомілки. Виконано ПХО та накладено АЗФ АО. Через 3 місяці проведено демонтаж АЗФ. Ще через 3 тижні проведено остеосинтез інтрамедулярним стрижнем. Післяопераційний період ускладнився нагноєнням. Після виписки через 2 тижні відкрилась нориця у в/3 правої гомілки.

Після обстеження у клініці КГХ через 8 місяців після травми проведено планове оперативне втручання: ФНЕ правої в/гомілкової кістки у в/3, видалення БІОС, ЧКО в АЗФ. Резекція м/гомілкової кістки 1 см. по досягненню зрощення через 5 місяців – демонтаж АЗФ . При віддаленому спостереженні за хворим рецидивів гнійно-запального процесу не було, наслідків порушення функції немає.

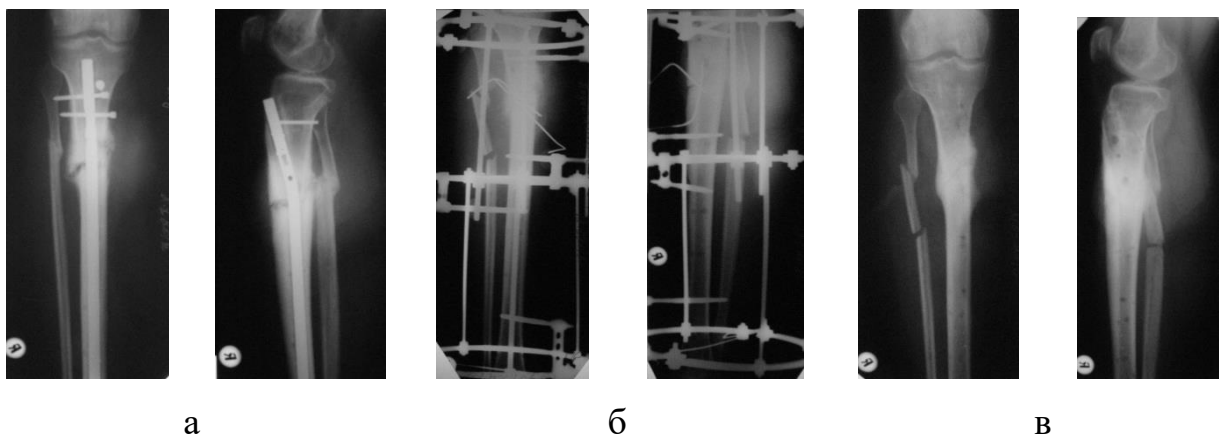


Рис. 6.3. Рентгенограми хворого П., а – при поступленні в клініку КГХ; б – після операції у відділі; в – після закінчення лікування.

У своїй роботі ми керувались постулатом, що радикальна санація є ключем до зниження ризику рецидиву інфекції; однак мертві тканини часто утворюються після санації. Якщо інфекційний процес не лікувати ефективно, місцеве середовище, швидше за все, спричинить «відродження» бактерій і зрештою призведе до рецидиву інфекції. Таким чином, управління «мертвим» простором також впливає на ефективність лікування. Місцеве застосування цементу з антибіотиками є ефективним способом усунення залишкових бактерій. У нашому дослідженні, ми використовували місцево цемент з антибіотиками у вигляді намиста або цільного шматку. Залежно від патогена використовували гентаміцин, тобраміцин, ванкомицин і кліндаміцин. У деяких випадках були використані меропенем та амікацин. У нашому дослідженні був розроблений спосіб двоетапного реостеосинтезу після видалення імплантів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток. У ході операції здійснювали виконання дебрідменту, видалення імпланту та встановлення намиста з антибіотиком. Після дреноування та ушивання операційної рани, проводили монтаж АЗФ. Серед пацієнтів другої групи ми використовували не тільки АЗФ, але й інтрамедулярні спейсери оригінального інтраопераційного виконання. Інтрамедулярні спейсери використовували для підвищення ефективності локального антибактеріального впливу та попередження розвитку ускладнень після некретомії довгих кісток. Це дало змогу скоротити час хірургічного втручання, зменшити крововтрату, дозволило запобігти формуванню «залишкових порожнин», при необхідності утримувати уламки кістки. Ми розробили інтрамедулярний спейсер, в якому для армування використовували 2-4 шпиці Кіршнера. Таким чином, ми отримали адекватної товщини та довжини мантію, що дало змогу уникнути зламу спейсера та відшарування цементу зі спейсера.

Особливо необхідна технологія з застосуванням інтрамедулярного спейсера, з подальшою заміною на занурювальний синтез, на таких сегментах як стегно та плече. До використання анонсованого способу тривалість лікування була значно більша та при застосуванні апаратів зовнішньої фіксації у всіх

хворих розвивались стійкі контрактури суміжних суглобів, рубцеві трансформації м'яких тканин і до чверті випадків стержневий остеомієліт.

Але в деяких випадках наявність резистентної мікрофлори, рецидивуючого перебігу та обширних м'якотканинних дефектів, унеможлиблює застосування запропонованої технології.

Клінічним прикладом даної ситуації, може бути хворий С., 23 років, який отримав травму в результаті ДТП. Діагноз при поступленні: політравма, відкритий багатоуламковий перелом н/3 правого стегна зі зміщенням відламків, відкрита ЧМТ, перелом лицевого скелету з переходом на основу та склепіння черепа, закрита травма грудної клітки, забій легень, травматичний шок III ст. Того ж дня проведено операцію: первинна хірургічна обробка (ПХО) с/н/3 правої стегнової кістки, ЧКО в АЗФ за типом АО. Через 1 місяць проведено заміну методу та виконано: демонтаж АЗФ та відкрита репозиція і МОС пластиною LCP правого стегна. Через 3 дні після операції з'явилися виділення з швів рани, температура до 39,0 °С. Рана загоїлась, але сформувалась нориця по передній поверхні стегна.

Госпіталізований в КГХ з діагнозом: хронічний травматичний остеомієліт н/3 правого стегна, норицева форма. Неконсолідований перелом в н/3 правого стегна. Стан після МОС пластиною LCP правого стегна в н/3. Згинально – розгинальна контрактура правого колінного суглоба.

Було виконано ряд оперативних втручань: на першому етапі – ФСНЕ правого стегна в н/3, видалення LCP пластинки, білокальний ЧКО в АЗФ правої стегнової кістки з фіксацією колінного суглоба; другим етапом – ФНЕ дистального відділу правої стегнової кістки, резекція кінців відломків стегнової кістки справа та відкрите співставлення фрагментів в н/3. Через 9 місяців, після закінченого лікування хворому було демонтовано АЗФ з правої стегнової кістки. При віддаленому спостереженні рецидивів гнійно-запального процесу не спостерігалось, але зберігається стійка розгинальна контрактура в колінному суглобі. Рентгенологічна хронологія представлена на рис. 6.4, 6.5, 6.6.

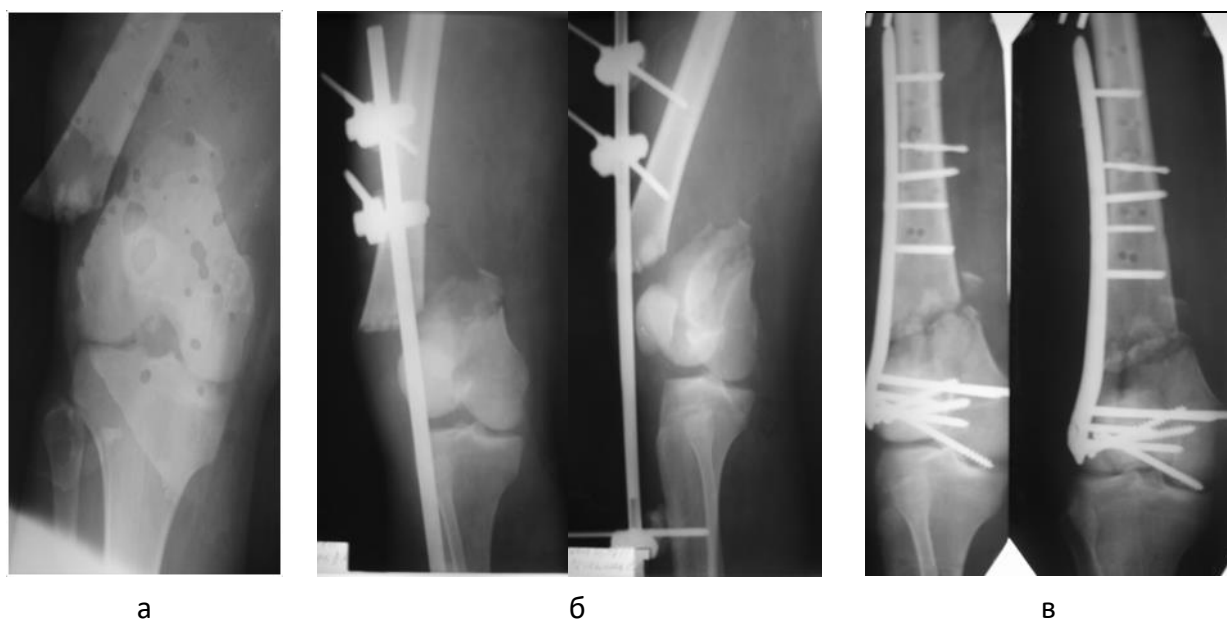


Рис. 6.4. Рентгенограми: а – після травми; б – рентгенограма після ЧКО в АЗФ АО; в – рентгенограма після МОС LCP пластиною.

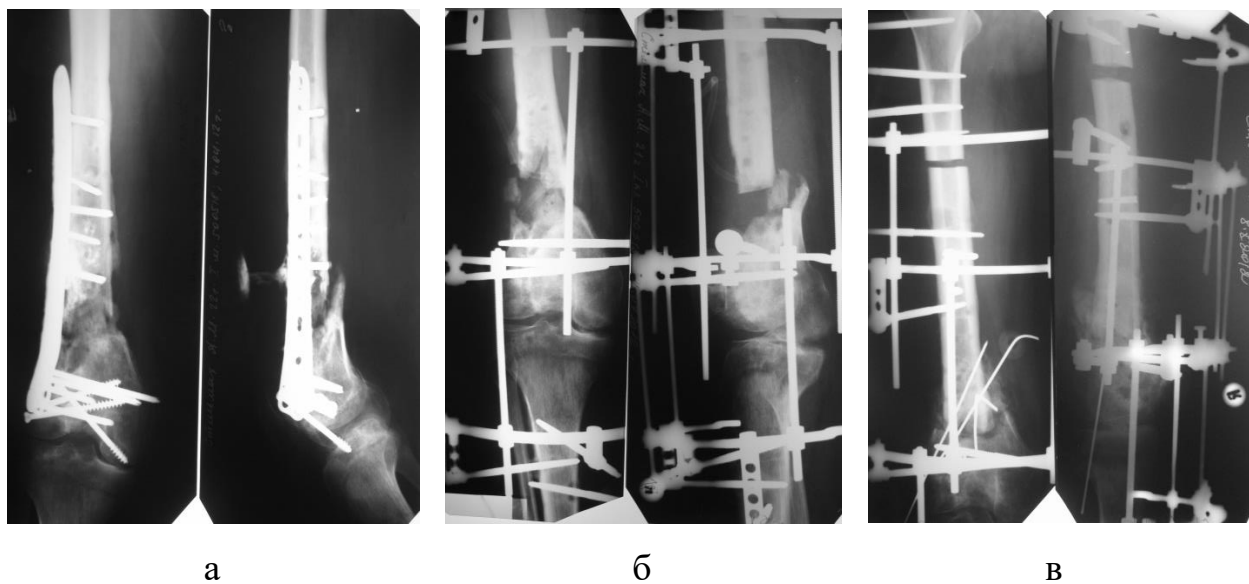


Рис. 6.5. Рентгенограми у відділі: а – під час госпіталізації у відділі; б – після ФСНЕ ЧКО; в – відкрите співставлення фрагментів.



Рис. 6.6. Рентгенограми: а – рентгенограма після закінченого лікування в АЗФ; б – після демонтажу АЗФ.

Прикладом використання розробленої нами програми з застосуванням інтрамедулярного спейсера є хворий К., 33 р. Отримав підвертлюговий перелом правої стегнової кістки під час ДТП. У подальшому лікування проводилось в одній з міських лікарень, де через 3 дні після травми проведено БІОС перелому проксимальним стегновим стержнем. Післяопераційний період ускладнився інфекційним ускладненням з вираженими проявами ССЗР. Тричі проводились спроби санації без вилучення фіксатора та застосовувались короткі курси різних антибактеріальних препаратів цефалоспоринового та фторхеналонового рядів. Але стан пацієнта погіршувався – відкривались нові нориці та наростала інтоксикація.

Через 3 місяці після травми хворий госпіталізований у відділення КГХ. В результаті обстежень виявлено, рентгенологічно – неконсолідуєчий перелом, прояви активного запалення за лабораторними показниками, мікробіологічно – золотистий стафілокок метицилін резистентний. Із факторів ризику розвитку інфекції – паління та зловживання алкоголем.

Першим етапом у відділенні проведено секвестрнекректомію з вилученням фіксатора та імплантовано інтрамедулярний спейсер за запропонованою методикою. В післяопераційному періоді 14 діб використана внутрішньовенна антибактеріальна терапія Ванкоміцин 1,0 двічі на день. Рана загоїлась, але при

лабораторному моніторингу визначались збільшені цифри прозапальних маркерів. Імунологічна картина також підтверджувала зниження показників імунітету. При пункції місця перелому було мікробіологічно підтверджено рецидив MRSA. Процедуру дебрідменту з заміною спейсера було повторено. Повторили також і курс ванкоміцину. Отримали загоєння рани та нормалізацію лабораторних показників. В подальшому місяць пероральний курс лінезоліду 600 мг двічі на день та продовження імунокорекції. Через 2 місяці, після клініко-лабораторної ремісії провели вилучення інтрамедулярного спейсера та БІОС. При чому, під час заміни фіксації визначили, що є ознаки попередньої консолидації перелому. В результаті через шість місяців отримали повну консолидацію перелому та відновлення опорної функції кінцівки. Залишкове вкорочення склало 4 см. При п'ятирічному спостереженні, виник рецидив інфекції після перенесеного вірусного захворювання, у вигляді збільшення болювого синдрому та ССЗР. Після призначеної консервативної терапії процес був купований.

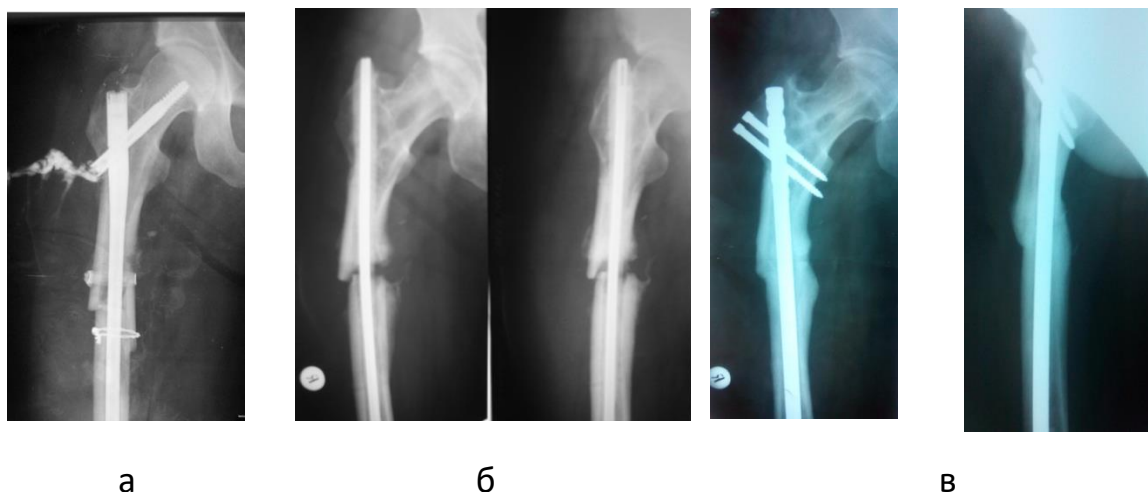


Рис. 6.7. Рентгенограми хворого К.

а – фістулографія при поступленні у відділення;

б – рентгенограми після санації з вилученням фіксатора та імплантації спейсера;

в – після заміни спейсера на БІОС та консолидації перелому.

На будь-якому з етапів програми лікування інфекційного ускладнення після остеосинтезу може розвинути рецидив інфекції. Тому в деяких випадках необхідно повертатись до старих методик і застосування черезкісткового остеосинтезу.

Клінічним прикладом може бути хворий Г., 1988 року народження, госпіталізований до відділу КГХ з діагнозом: хронічний післяопераційний остеомієліт лівої стегнової кістки на рівні с/3, норицева форма, стан після БІОС лівого стегна, не зрощений перелом с/3 лівої стегнової кістки. Кістковий крайовий дефект лівої стегнової кістки в с/3.

З анамнезу хвороби пацієнта відомо, що 18.05.2010 року – травма внаслідок ШТП в побуті, (був збитий автомобілем, удар в ліву нижню кінцівку). Отримав: відкритий уламковий 1ст перелом середньої третини діяфізу лівої стегнової кістки зі зміщенням. Закритий перелом зовнішньої кісточки лівої маломілкової кістки. Забій м'яких тканин та рвані рани стегна, колінного суглоба, п'ятки зліва. Перша мед допомога: в ЦРЛ за місцем проживання. 18.05.2010 р. – ПХО ран, транспортна іммобілізація. 20.05.2010 р. – переведений за самозверненням в ЛШМД м. Києва, де налагоджено систему скелетного витягнення. 03.06.2010 р. – відкрита репозиція, МОС лівої стегнової кістки пластиною та гвинтами, післяопераційний період без ускладнень. 18.06.2010 р. – виписаний для амбулаторного лікування. Через 1 міс розвинулось запалення тканин, флегмона, та сформувалась нориця. 06.09.2010 р. – госпіталізований в ЛШМД повторно з діагнозом: рефрактура середньої третини діяфізу лівої стегнової кістки, міграція металофіксаторів; металоз, норицева форма. 14.09.2010 р. – видалення металофіксаторів, МОС стержнем з антибіотиком. Післяопераційний період без ускладнень. 22.09.2010 р. – виписаний для амбулаторного лікування. Через 2 міс повторне запалення тканин, сформувалась нориця. Направлений на консультацію до клініки КГХ ІТО НАМНУ. Госпіталізований в плановому порядку, де 14.06.2011 виконана операція – НЕ ділянки с/3 лівої стегнової кістки,

видалення БІС та намиста, ЧКО в АЗФ лівого стегна. 26.10.11 – був планово госпіталізований клініку ІТО для КАП с/з лівої стегнової кістки. П\о період проходив без ускладнень. 12.07.2012 виконано демонтаж АЗФ. На контрольному огляді через рік ходить без додаткової опори, розгинальна контрактура колінного суглоба, рецидиву інфекції не було (рис. 6.8).

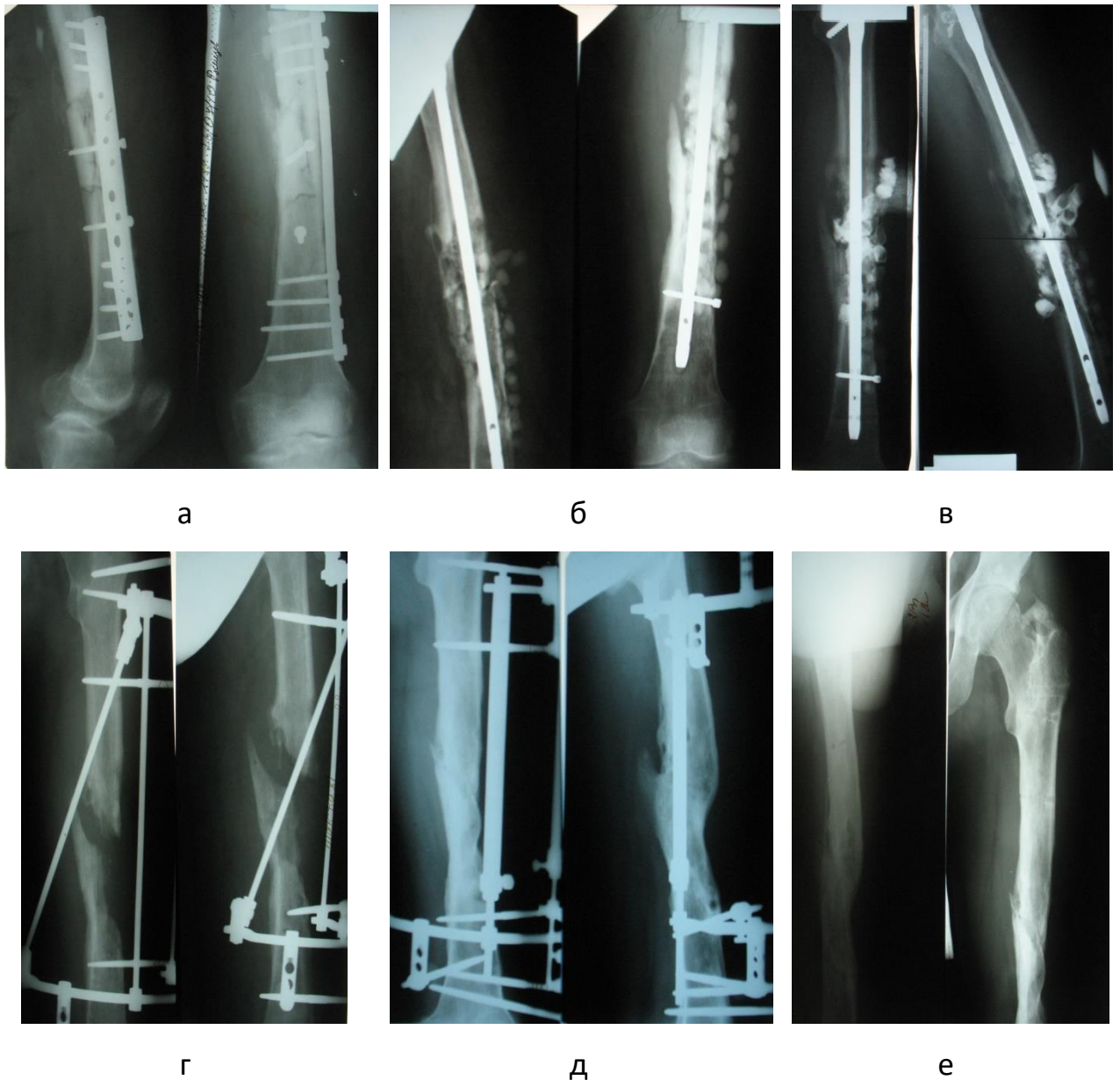


Рис. 6.8. Рентгенограми хворого Г., 22 р.

а – після МОС;

б – після БІОС;

в – нагноєння після БІОС,

г – після ФСНЕ та видалення БІС і ЧКО;

д – після кісткової пластики та зрощення;

е – після демонтажу АЗФ.

У нашому дослідженні методика, що включала некректомію з видаленням нестабільного металофіксатора та імплантацією цементного намиста була виконана у 67 пацієнтів, що становило 31,0 % проспективного масиву. Серед пацієнтів першої групи дана методика використана у 48 випадках і становило 31,4 % групи. У другій групі подібних пацієнтів було 19, що становило 30,1 % масиву групи. Позитивний результат методики був виявлений у 85,0 % випадків. У першій групі позитивний результат у вигляді відсутності інфекційного процесу був виявлений у 39 випадках, що становило 81,2 % групи. У другій групі позитивний результат спостерігався у 17 випадках, що становило 89,5 % групи. Отримані дані в обох групах і у загальному масиві знаходились у межах поля вірогідності ($p \leq 0,05$).

Для ілюстрації використання оригінальної методики нами наведено клінічний приклад лікування хворого Ц., 23 роки. Травму – відкритий перелом стегнової кістки отримав у результаті поранення під час військових дій. У хворого немає шкідливих звичок та супутньої патології. В шпиталі проведено ПХО та ЧКО стегна. В подальшому розвинувся інфекційний процес. За медичною допомогою звернувся лише через 5 місяців. Проводилось декілька санацій, перемонтаж АЗФ, але інфекційний процес рецидивував. Після переведення у відділ кістково-гнійної хірургії, мікробіологічно діагностовано *St. Aureus*. Пацієнту виконали дебрідмент і встановлено інтрамедулярний спейсер за методикою клініки. Кістковий дефект діяфізу стегнової кістки склав 7 см. В подальшому виконано БЮС з кістковою аутопластиком. Через 6 місяців консолідація з перебудовою трансплантатів. Рецидиву інфекції при дворічному спостереженні не було. Зберігається помірна розгинальна контрактура колінного суглоба та вкорочення близько 4 см.

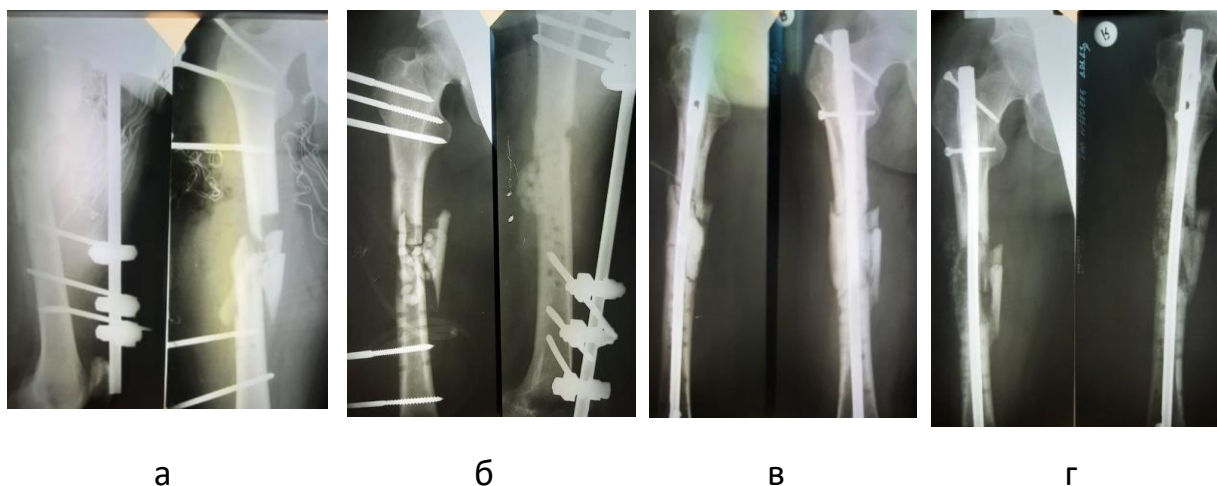


Рис. 6.9. Рентгенограми хворого Ц.

а – рентгенограми після травми та ЧКО;

б – рентгенограми після ФСНЕ та перемонтажу АЗФ;

в – рентгенограми після БІОС та встановлення спейсера в дефект;

г – рентгенограми через один рік.

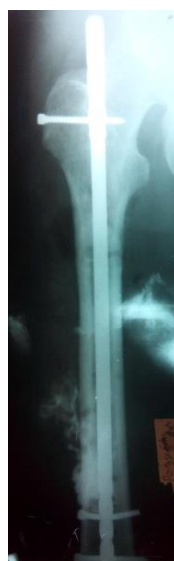
Клінічним прикладом застосування розробленого нами інтрамедулярного спейсера є хворий М., 29 р. отримав політравму, ЗЧМТ та закритий перелом верхньої третини правої стегнової кістки під час ДТП. В подальшому лікування проводилось в одній з міських лікарень, де при госпіталізації було накладено апарат зовнішньої фіксації. Після стабілізації стану хворого через 1 місяць виконано демонтаж апарату та, одночасно, БІОС перелому. Післяопераційний період ускладнився інфекційним ускладненням з вираженими проявами ССЗР. Двічі проводились спроби санації без вилучення фіксатора та застосовувались курси різних антибактеріальних препаратів цефалоспоринового та фторхеналонового рядів. Але стан пацієнта не покращувався – на стегні сформувались два норицевих ходи. Через чотири місяці ознак консолідації перелому не було.

Через 4 місяці після травми хворий госпіталізований у відділення КГХ. У результаті обстежень виявлено, рентгенологічно – неконсолідуєчий перелом, лабораторні показники без виражених порушень, мікробіологічно – золотистий стафілокок. Із факторів ризику розвитку інфекції – паління та фіксація сегменту кінцівки апаратом.

Першим етапом у відділенні проведено секвестрнекректомію з вилученням фіксатора та імплантовано інтрамедулярний спейсер за запропонованою методикою. В післяопераційному періоді 14 діб використана внутрішньовенна антибактеріальна терапія Ванкоміцин 1,0 двічі на день. Рана загоїлась первинно, нормалізація лабораторних показників відбулась протягом трьох тижнів. В подальшому місяць пероральний курс ципрофлоксацину 500 мг двічі в день та курс імунокорекції. Через 1,5 місяці, після клініко-лабораторної ремісії провели вилучення інтрамедулярного спейсера та БІОС. При чому, під час заміни фіксації визначили, що є ознаки попередньої консолідації перелому. В результаті через шість місяців отримали повну консолідацію перелому та відновлення опорної функції кінцівки. Залишкове вкорочення склало 5 см. При семирічному спостереженні рецидивів інфекційного процесу не було.



а



б

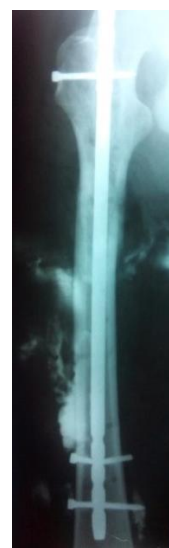




Рис. 6.10. Рентгенограми хворого М.

а – рентгенограми після перелому та ЧКО;

б – рентгенограми-фістулограми після демонтажу АЗФ та БІОС;

в – рентгенограми після вилучення стержня, дебрідменту та встановлення спейсера;

г – рентгенограми через шість місяців після повторного БІОС.

У 75 пацієнтів загального масиву було виявлено інфекційний процес у дещо пізніші строки після остеосинтезу, від трьох до десяти тижнів з моменту остеосинтезу. Відносне значення абсолютного показника становило 34,7 % загального масиву. У пацієнтів цієї когорти було виявлено втягнення кісткової тканини у патологічний процес. Дана категорія пацієнтів характеризувалась особливим симптомокомплексом і у результаті був виставлений клінічний діагноз остеомієліт. У першій групі подібних пацієнтів було 58, що становило 37,9 % масиву групи. У другій групі пацієнтів з картиною остеомієліту з крайовим дефектом було 17, що становило 27,0 % масиву групи.

Серед пацієнтів першої групи у 46 випадків була виявлена нориця, у відносному значенні абсолютного показника це становило 79,3 % випадків.

Серед інших місцевих розладів у 9 (15,5 %) була виявлена гнійна рана у ділянці перелому, а у решти 5,2 % пацієнтів спостерігалось флегмона. У другій групі місцеві розлади дещо відрізнялись. Так, нориця була виявлена у 29,4 % пацієнтів, гнійна рана у 35,3 %, у 23,5 % - виявлялась флегмона і у 11,8 % пацієнтів спостерігалась виразка. Важливою ознакою остеомієлітичного процесу була наявність синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Серед пацієнтів першої групи у 33 (56,9 %) була визначена класична тріада симптомів ССЗВ. У другій групі даний симптомокомплекс спостерігався лише у 7 пацієнтів, що становило 41,2 % групи. У 48,3 % пацієнтів першої групи виявлялася периостальна реакція кістки на рентгенограмі, у 44,8 % виявлений остеосклероз і у решти пацієнтів остеонекроз. Серед пацієнтів другої групи периостальна реакція виявлена у 17,6 %, а у решти пацієнтів рентгенологічних ознак патологічного процесу виявлено не було.

У цієї когорти пацієнтів основним методом лікування була двоетапна хірургічна корекція остеомієліту з крайовим кістковим дефектом. На першому етапі нами виконувалось оперативне втручання, що включало в себе некректомію та видалення імпланту, позавогнищевий черезкістковий остеосинтез (ЧКО), з заповненням крайового дефекту кістки цементом з антибіотиком або введенням намиста з антибіотиком. Даний етап продовжувався протягом 1-3,5 місяців. Другий етап включав у себе демонтаж апарата зовнішньої фіксації з ураженого сегмента. За результатом додаткового обстеження та визначення ступеню зрощення перелому нами використовувався внутрішній остеосинтез.

Прикладом даного методу лікування значного кісткового дефекту є Хворий П., 48 років. Відкритий перелом діяфізу стегнової кістки отримав в результаті мінно-вибухового поранення. В шпиталі після травми проведено ПХО та ЧКО сегменту. В подальшому, через три тижні після поранення та загоєння рани, проведено конверсію методу на пластину. Ранній післяопераційний період ускладнився нагноєнням та ССЗВ. Пацієнт переведений у відділення кістково-гнійної хірургії ДУ «ІТО НАМН України». Першим етапом проведено санацію,

видалення металофіксатора та ЧКО стегнової кістки. Утворився сегментарний дефект стегнової кістки біля 7 см, в який поставлено цемент з антибіотиками. Другим етапом проведено комбінований остеосинтез БІОС та пластина з кістковою аутопластикою. Консолідація спостерігалась через 8 місяців після втручання. При дворічному спостереженні був один рецидив інфекційного процесу на стегні, спричинений дрібними металевими артефактами в м'яких тканинах. Також, через півтора роки, виконано мобілізуючу операцію на колінному суглобі з приводу стійкої розгинальної контрактури. Вкорочення кінцівки складає вісім сантиметрів та хворий готується до подовження.

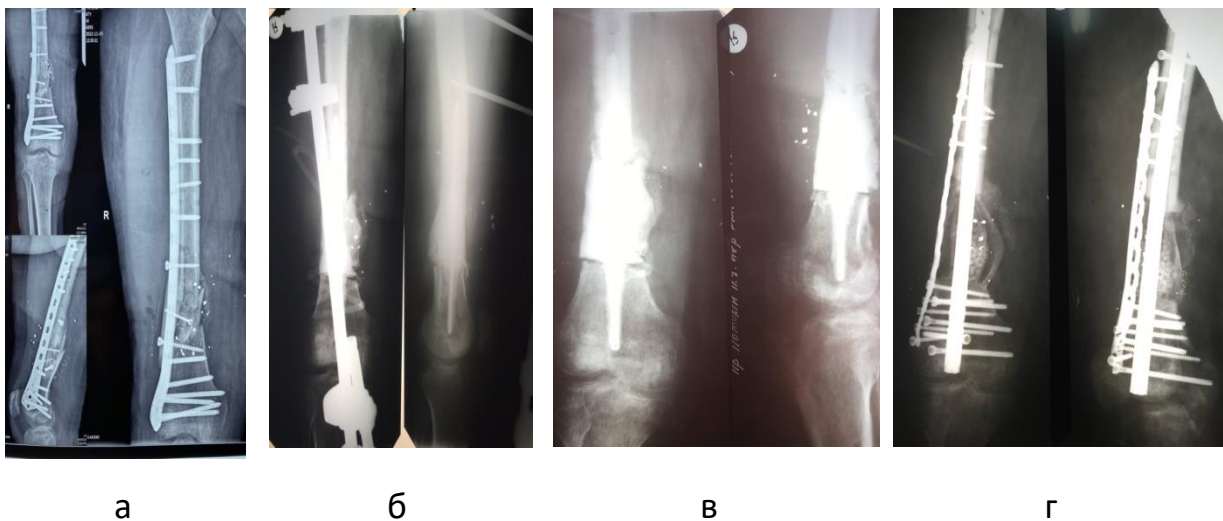


Рис. 6.11. Рентгенограми хворого П.

а – рентгенограми після МОС (конверсії);

б – рентгенограми після ФСНЕ видалення фіксаторів, ЧКО в АЗФ та імплантації спейсера;

в – рентгенограми через рік після МОС пластиною, БІОС та кісткової пластики.

Санувати осередок інфекційного ускладнення та зберегти (досягти відновлення) цілісність кістки, уникнувши м'якотканинного дефекту, виконанням тільки одного етапу хірургічному лікуванню вдалося у 20 (34,5 %) випадках у першій групі. Серед пацієнтів другої групи такий результат

лікування спостерігався у 10 випадках, що становило 58,8 % групи. Два етапи хірургічного лікування проводились у 34 пацієнтів першої групи, що становило 58,6 % випадків, три і більше – у 4 (6,9 %) спостереженнях. У другій групі двоетапне хірургічне втручання було проведено у 7 (41,2 %) випадків.

В 4 (6,9 %) випадках пацієнти були госпіталізовані після дебрідменту патологічного осередку в медичних установах за місцем проживання. У відділенні кістково-гнійної хірургії ДУ ІТО НАМН України їм було проведено наступний реконструктивно-відновний етап хірургічного лікування – позавогнищевий черезкістковий остеосинтез фрагментів великогомілкової кістки для досягнення консолідації, в 2 (50,0 %) з яких поєднувався з вільною кістковою аутопластиком та у 2 (50,0 %) – без неї.

Далі ми наведемо два клінічних приклади лікування кісток верхньої кінцівки з різними методами фіксації.

Приклад лікування післятравматичного остеомієліту передпліччя. Пацієнт Л., 20 р. звернувся до ІТО з діагнозом: хронічний післяопераційний остеомієліт середньої третини обох кісток лівого передпліччя, фаза загострення, норичева форма, неконсолідуючі переломи в/3 обох кісток лівого передпліччя, стан після МОС пластиною та стрижнем Богданова, комбінована контрактура лівого ліктьового суглоба.

Зі слів пацієнта травма відбулася у побуті – закритий уламковий перелом обох кісток правого передпліччя у в/3. Лікувався в МЛ Сумської області. На наступний день виконана операція відкрита репозиція, МОС ліктьової кістки пластиною, променевої – стрижнем Богданова. Післяопераційний період перебігав без ускладнень. Через 1,5 місяці відкрились 3 норичі з гнійними виділеннями. Госпіталізовано до ІТО НАМН України. Після дообстеження пацієнту виконане оперативне втручання – ФСНЕ в/3 лівого передпліччя видалення металоконструкції з передпліччя та ЧКО в АЗФ. Досягнувши

консолидації через 3 місяці АЗФ демонтовано. При трирічному спостереженні рецидиву гнійного процесу не було (рис. 6.12).

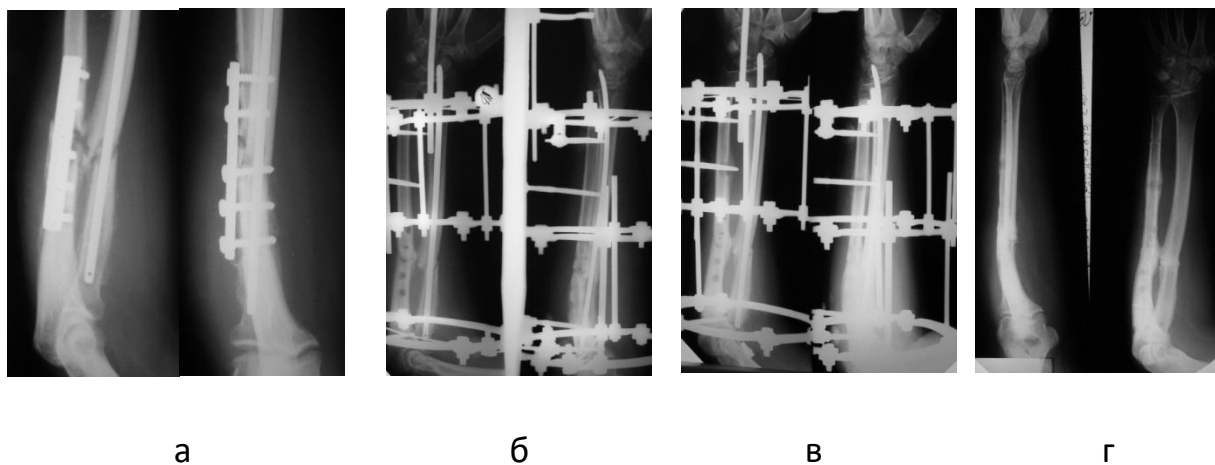


Рис. 6.12. Рентгенограми хворого Л., 20 р.

а – при госпіталізації в клініку;

б – після оперативного втручання;

в – перед демонтажем АЗФ;

г – через 2 місяці після закінчення лікування.

Клінічним прикладом лікування інфекції на плечовій кістці є хворий С., 37 років, отримав травму в побуті – закритий діафізарний перелом плечової кістки. За місцем мешкання в районній лікарні хворому проведено МОС плечової кістки пластиною. Післяопераційний період ускладнився нагноєнням. В подальшому розвинувся остеомієлітичний процес. З приводу чого хворому проведено протягом місяця чотири розтини флегмон на плечі. Через три місяці пластину видалено та проведений дебрідмент.

З рецидивом остеомієлітичного процесу хворий був госпіталізований до відділення КГХ. Після обстежень виділений збудник – золотистий стафілокок. Супутньої патології та факторів ризику розвитку інфекції у хворого не було. Змін в лабораторних дослідженнях також не визначалось. Тому хворому проведено

одночасно дебрідмент та БІОС. 10 діб використана внутрішньовенна антибактеріальна терапія Ванкоміцин 1,0 двічі на день. Потім місяць продовжувався пероральний прийом ципрофлоксацина 500 мг двічі в день. Через три місяці рентгенологічно визначалась консолидація перелому. Через 6 місяців хворий повністю відновив рухи в сміжних суглобах кінцівки. Рецидивів інфекційного процесу при семирічному спостереженні не було.

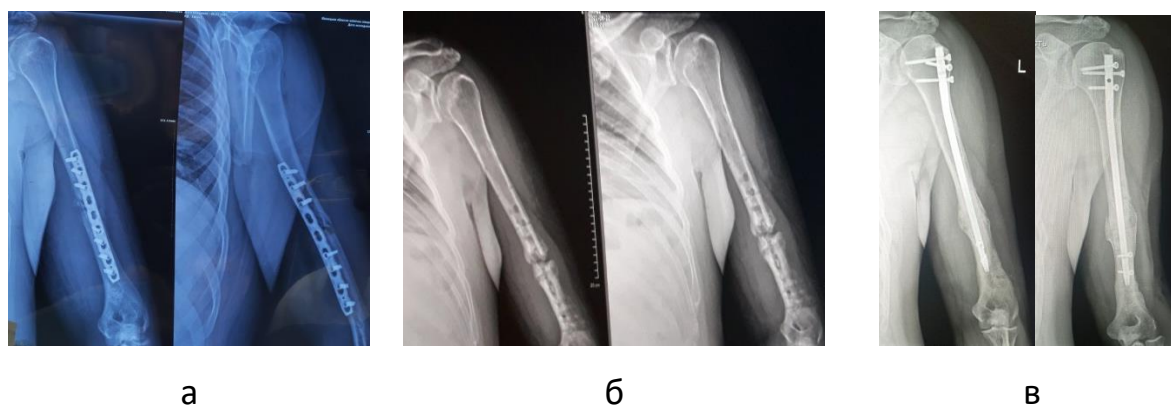


Рис. 6.13. Рентгенограми хворого С., 37 років.

а – рентгенограми після МОС перелому пластиною; б – рентгенограми через три місяці після санації з вилученням пластини; в – рентгенограми через 5 місяців після БІОС.

Важливо, щоб після санації кістка була достатньо стабільною, щоб витримати вагу. Вагові навантаження після операції важливі для мінімізації ризиків погіршення стану кістки, поганого загоєння кісток, виснаження м'язів і контрактури суглобів. Оцінка стабільності кістки проводиться під час операції після видалення секвестрованої частини та імпланту. При порожнинних дефектах з інтактною кісткою може бути доцільним застосувати простий односторонній зовнішній фіксатор, щоб забезпечити можливість навантаження. У нашому дослідженні 55,9 % пацієнтів із остеомієлітом типу II і III отримали зовнішню фіксацію на 4-8 тижнів.

Реконструкція кісткового дефекту критичного розміру в інфекційному процесі у кістках є дуже складною процедурою і може потребувати кількох

складних операцій. Асоційований дефект м'яких тканин є поширеним у цих випадках через травму або може виникнути під час попередніх сануючих операцій. У своїй роботі ми використали кілька реконструктивних підходів, включаючи техніку індукованої мембрани, транспортування кістки з використанням зовнішньої фіксації та комбінації попередніх методик. Але при використанні будь-якої з методик необхідно пам'ятати, що рецидив інфекції може зруйнувати будь-яку реконструктивну спробу....

Транспортування кістки з використанням дистракційного остеогенезу (методика Ілізарова) була широко використана як комплексне лікування втрати кісткової тканини та м'яких тканин. Для заміщення сегментарних дефектів, ми використовували декілька методик керованого черезкісткового остеосинтезу за Ілізаровим, а саме:

- При застосуванні монолокального компресійного остеосинтезу (МКО) після невеликої сегментарної резекції - співставлення фрагментів кістки. Всі процедури виконувались під час одного втручання.
- Монолокальний дистракційний остеосинтез (МДО) - окрім вказаних хірургічних процедур, супроводжується дистракцією та подовженням кістки на рівні перелому.
- Білокальний компресійно-дистракційний остеосинтез (БКДО) доповнювався хірургічною санацією патологічного вогнища з видаленням уражених тканин, резекцією та одномоментним співставленням фрагментів кістки, остеотомією в зоні інтактної кісткової тканини та збереженого кровообігу з метою дистракції (подовженням кістки) і відновлення довжини кінцівки.
- Техніка білокального послідовного дистракційно-компресійного остеосинтезу (БПДКО) – відрізнялася від БКДО відсутністю одномоментного співставлення фрагментів кістки з вкороченням кінцівки, а сегментарний дефект кістки заміщувався в процесі переміщення невеликого кісткового фрагменту.

Техніка формування індукованої мембрани у комбінації з губчастими аутотрансплантатами, запропонована Masquelet в 1986 році, в даний час ефективно застосовується для заміщення сегментарних дефектів і хибних суглобів кісток в умовах активної гнійної інфекції та остеомієлітичного процесу. В нашій практиці, під час застосування техніки Masquelet, ми використовували як зовнішній фіксатор для остеосинтезу, так і внутрішній імплант, перевагу віддали інтрамедулярним стрижням. Комбінація технології Masquelet і невідної кісткової пластики за Ілізаровим, на нашу думку, є перспективною і знижує ризики рецидивів інфекційного процесу у віддаленому періоді спостережень. Технологія Masquelet передбачає двоетапне лікування. Відповідно, комбінація технологій кісткової пластики за Ілізаровим і Masquelet включала реконструкцію сегмента в дві операційні сесії. Даний метод має перспективу застосування при наявності остеомієлітичного вогнища, де передбачається сегментарний кістковий дефект та наявне вкорочення кінцівки. Ми застосували дану методику на гомілці, але ця технологія може бути використана на всіх довгих кістках. На першому етапі лікування виконували радикальну сануючу обробку м'яких тканин та кісток у зоні дефекту. У міжуламковий діастаз імпантували поліметилметакрілатний цементний спейсер. Сформований спейсер мав аналогічний діаметр по відношенню до прилеглої кістки, і його обсяг відповідав міжуламковому діастазу. Спейсери формували циліндричної форми на величину міжуламкового діастазу величиною від 2 до 7 см ($4,4 \pm 1,5$ см) з додаванням гентаміцину або ванкоміцину. За нашого дизайну операції сегмент фіксували апаратом Ілізарова. Компонування апарату передбачала можливість транспорту кістки після виконання кортикотомій (остеотомій). За технологією Masquelet через 6-8 тижнів цементний спейсер видаляли, кістковий дефект заповнювали губчастим аутотрансплантатом, при дефіциті аутогенного пластичного матеріалу ми використовували додаткові імплантаційні матеріали (або трансплантати або трикальцій фосфат). При цьому весь період до пластики проводили дистракцію в апараті для подовження сегменту. Після закінчення дистракції сегмент фіксували за допомогою внутрішнього остеосинтезу

пластиною чи БЮС, в одному випадку апарат зовнішньої фіксації залишили до «дозрівання» регенерату.

Технологія комбінованого остеосинтезу (Masquelet + дистракційний остеосинтез за Ілізаровим) дозволила одночасно, за рахунок двох методик, замінити дефект кістки та подовжити втрачену за період лікування довжину кінцівки (сегменту). Рецидив інфекційного процесу після сануючого втручання при технології Masquelet залишає нам можливість повернутись до використання дистракційного остеосинтезу.

На гомілці, при необхідності заміщення діафізарного дефекту на величину більше 4-5 см, при скомпрометованих м'яких тканинах та рецидивуючому інфекційному процесі (переважно на гомілці), ми виконували білокальний або полілокальний (остеотомії протилежних уламків з наступним формуванням дистракційних регенератів в декількох локусах), остеосинтез за Ілізаровим, або послідовні остеотомії невідного фрагменту кістки для пришвидшення термінів лікування та формування регенерату. Дистракцію розпочинали на 10 добу після операції. Темп переміщення фрагментів становив 0,75-1,0 мм на добу залежно від активності дистракційного остеогенезу. Тривалість дистракції для транспорту сформованих фрагментів при середніх дефектах склала $53,5 \pm 18,2$ днів. Після закінчення дистракції, другим етапом проводили відкрите співставлення та адаптацію фрагментів. На стику уламків підтримували компресію до досягнення консолідації відламків. Середній термін фіксації апаратом склав $164,8 \pm 9,0$ днів.

Клінічний приклад традиційного заміщення значного сегментарного дефекту кістки за Ілізаровим: пацієнт В., 1996 р.н. (20 років на момент госпіталізації). Госпіталізований з діагнозом: хронічний післятравматичний остеомієліт верхньої-середньої третини лівої великогомілкової кістки, норицева форма. 25.08.2013 р. внаслідок ДТП отримав відкритий перелом великогомілкової кістки. Перша допомога та стаціонарне лікування у районній лікарні за місцем проживання – проведено позавогнищевий ЧКО в шпичковому

АЗФ Ілізарова впродовж 6 місяців. Після чого було проведено заміну методу фіксації – демонтовано АЗФ, виконано МОС пластиною. Розвинувся інфекційний процес, сформувалась рана-нориця з гнійними виділеннями.

Подальше лікування проведено у відділенні кістково-гнійної хірургії ДУ «ІТО НАМН України». Поетапно проведено – фістулсеквестрнекректомію по типу сегментарної резекції 7 см великогомілкової кістки та білокальний ЧКО в АЗФ за Ілізаровим, відкрите співставлення фрагментів кістки після дистракції. Через 9 місяців апарат демонтований. При десятирічному спостереженні - повністю відновлена опорна функція кінцівки, але у хворого спостерігається виражена лімфовенозна недостатність та згинальна контрактура в гомілковоступневому суглобі.

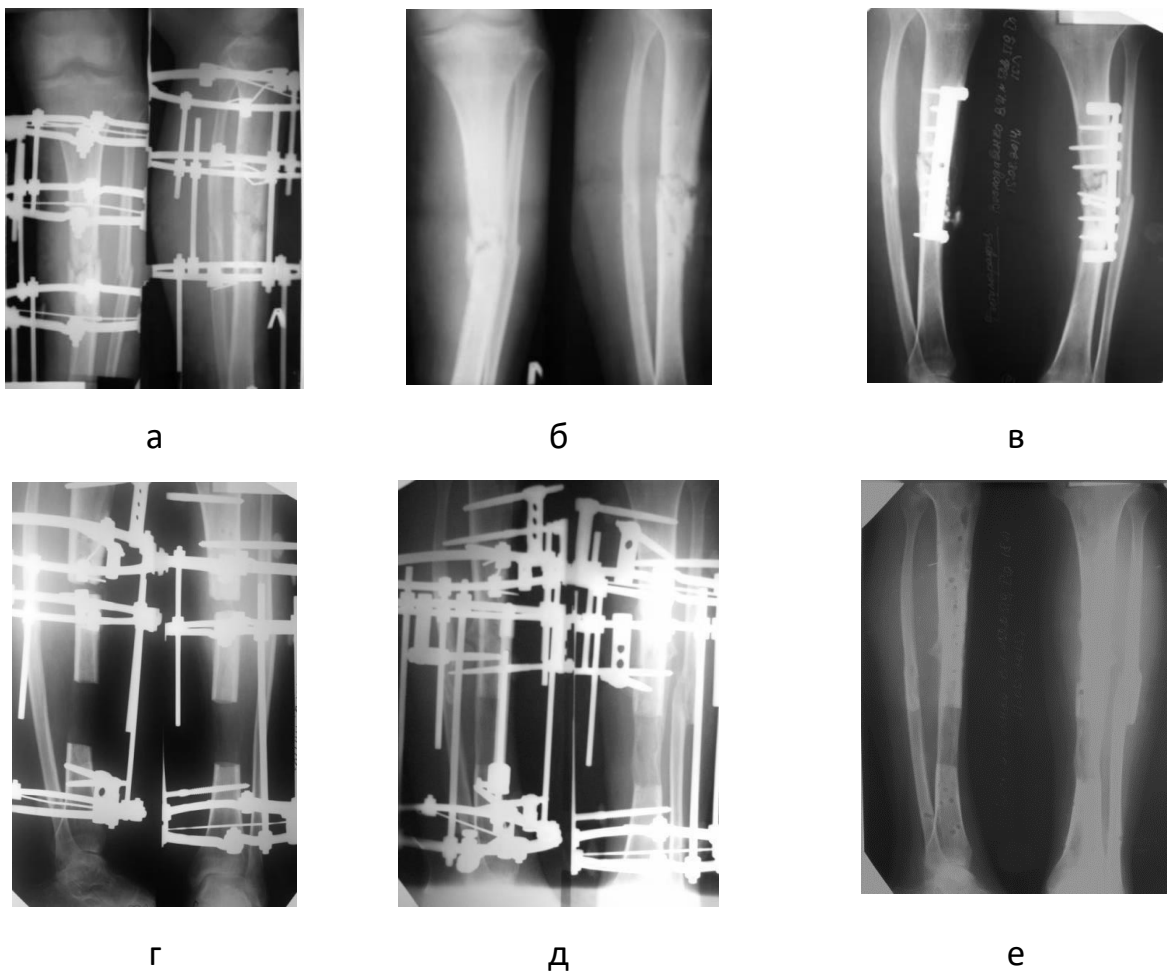


Рис. 6.14. Рентгенограми хворого В., 20 р.

а – ЧКО після травми;

б – неконсолідований перелом після ЧКО;

в – після МОС перелому пластиною;

г – після ФСНЕ БЧКО;

д – етап distraкції;

е – консолідація перелому.

Прикладом заміщення значного сегментарного дефекту за допомогою сучасного методу є клінічний приклад хворого В., 29 років. Отримав відкритий уламковий діафізарний перелом стегнової кістки в результаті мотоциклетної травми. Через 2 тижні в міській лікарні за місцем мешкання проведено БІОС. Післяопераційний період ускладнився нагноєнням та розвитком остеомієліту. Результат мікробіологічного дослідження – *St. aureus MRSA*. Через п'ять місяців з норицею, ССЗВ, відсутністю зрощення та вираженими змінами в лабораторних дослідженнях, хворий госпіталізований до відділу кістково-гнійної хірургії ДУ «ІТО НАМН України». Проведено вилучення металоконструкції, секвестрнекректомію по типу сегментарної резекції кістки біля 8 см та встановлено інтрамедулярний спейсер за методикою клініки. Післяопераційна рана загоїлась первинно. Хворий отримав курс антибактеріальної терапії внутрішньовенно ванкоміцин два тижні та один місяць лінезолід. Через два місяці після нормалізації клініко-лабораторної картини проведено заміну спейсера на БІОС та кісткову аутопластику дефекту. Через п'ять місяців на рентгенограмі визначається консолідація кісткових фрагментів, але місце де проводилась кісткова пластика зниженої щільності (це зберігалось до трьох років після операції). Через пів року після втручання хворий ходив без додаткової опори та розробив рухи в колінному суглобі. При восьмирічному спостереженні рецидивів інфекційного процесу не було. Зберігається незначна розгинальна контрактура в колінному суглобі.



Рис. 6.15. Рентгенограми хворого В.

а – рентгенограми після перелому та БІОС;

б – рентгенограми після ФСНН та встановлення спейсера;

в – рентгенограми через 5 місяців після БІОС та кісткової пластики;

г – рентгенограми через три роки.

Клінічним прикладом заміщення значного сегментарного дефекту в.гомількової кістки є хворий Ш., 36 років, який отримав мінно-вибухову травму у вигляді відкритого перелому кісток гомілки з дефектом м'яких тканин. Хворий курить і зловживає алкоголем. У військовому шпиталі проведено ЧКО в АЗФ та декілька сеансів терапії негативним тиском. Після переведу пацієнта в ДУ «ІТО НАМН України» у відділі хірургії кисті та верхньої кінцівки, проведено заміщення дефекту м'яких тканин передньої поверхні торако-дорзальним клаптом. В кістковий сегментарний дефект біля 12 см встановлено цемент з антибіотиками. Мікробіологічний результат – К1. Рнеупонія резистентна майже до всіх антибактеріальних препаратів. Через 1,5 місяці з приводу рецидиву інфекції проведено вилучення цементу та дебрідмент. Ще через 4 місяці, після нормалізації клініко-лабораторної картини, виконано БІОС з кістковою аутопластикомою дефекту. Біля одного року пацієнт ходив з милицями з повним навантаженням. Через два роки хворий користується палицею, зберігається

накульгування та контрактура в гомілковоступневому суглобі. Рецидиву інфекційного процесу не було.

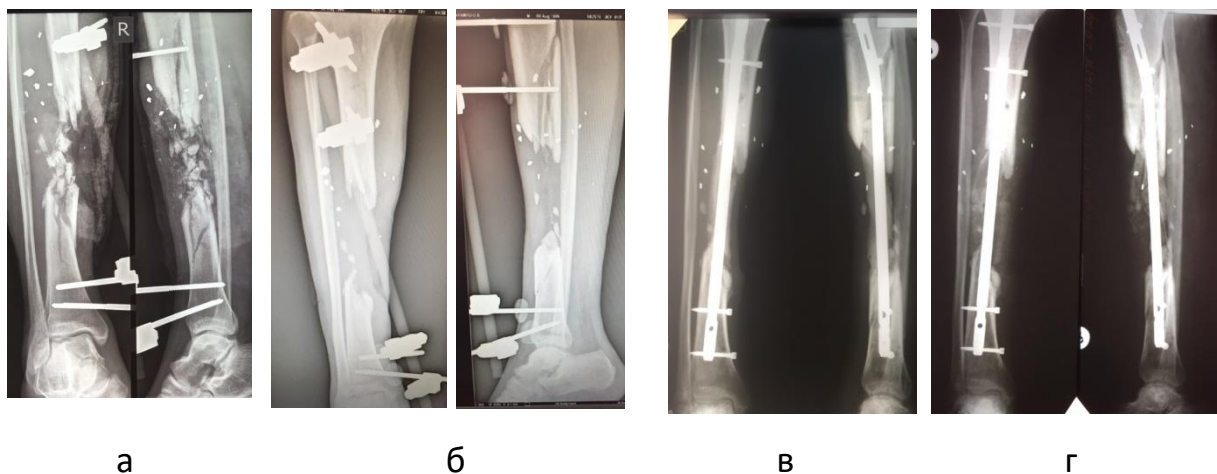


Рис. 6.16. Рентгенограми хворого Ш.

а – рентгенограми після травми та ЧКО;

б – рентгенограми після ФСНЕ та вилучення спейсера;

в – рентгенограми після БЮС та кісткової пластики;

г – рентгенограми через два роки.

Проведений аналіз лікування хворих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу в загальному масиві і у групах спостереження продемонстрував деякі особливості розподілу. У загальному масиві пацієнтів з наявним кістковим дефектом було 114, що становило 52,8 % випадків. Серед пацієнтів першої групи даний вид патологічного процесу був виявлений у 73 пацієнтів, що становило 47,7 % групи. У другій групі пацієнтів з кістковими дефектами було 41, що становило 65,1 % масиву групи.

Аналізуючи результати лікування пацієнтів першої групи було виявлено, що у 18 (28,6 %) випадках процес лікований при використанні некректомії та видаленні металофіксаторів, у 12 з них було виявлено утворення малого сегментарного дефекту кістки, у інших 6 утворився кістковий крайовий дефект

який в 100,0 % випадків потребував заміщення. Рецидиви інфекційного процесу в даній групі склали 5,2 %. У 25 хворих, після використання пластин, на фоні інфекційного процесу, не виникло консолідації, тому після дебрідменту з видаленням фіксатора виникла потреба в ЧКО. У 100,0 % цих хворих виник крайовий або сегментарний дефект. Серед сегментарних: малі у 3 (12,0 %), у 4 (16,0 %) – середні, 4 (16,0 %) - великі.

В 12 (16,4 %) випадках, при крайових дефектах нами використана некректомія, ЧКО та двоетапне заміщення дефекту, з них в 58,3 % - з використанням локальної антибактеріальної терапії. В якості локальної антибактеріальної терапії застосовували цемент-антибіотикове намисто, в 6 (50,0 %) випадках використали Masquelet-техніку. У всіх хворих даної групи нами досягнута консолідація в строки від 6 до 17 місяців. Рецидив гнійного процесу в даній групі склав 11,0 % ($p \leq 0,05$).

При малих сегментарних дефектах – 19 (26,0 %) хворих, як наслідок дебрідменту з видаленням пластини, нами використовувалась тактика монолокального ЧКО в АЗФ. Від 6 до 13 місяців в даній групі відбулось зрощення. Один хворий з цієї групи зник зі спостереження, а ще у 2 (10,5 %) з них виник рецидив остеомієлітичного процесу.

Середні сегментарні кісткові дефекти були діагностовані, у 15 (20,5 %) хворих. У більшості, також, застосований монолокальний ЧКО в АЗФ, лише у 2 (13,3 %) – білокальний ЧКО. Строки консолідації в даній групі до 14 місяців. У 2 виконувались повторні санації, а ще у 1 – кістково-пластичні втручання. У 2 хворих даної групи в подальшому проводилась подовження кінцівки.

Великі сегментарні кісткові дефекти в даній групі мали 9 (12,3 %) пацієнтів. Одному хворому цієї групи виконали ампутацію кінцівки. Ще в одному випадку тривале лікування продовжено в іншому відділі, де виконано заміщення дефекту трансплантатом з малогомілкової кістки із застосуванням мікрохірургічної техніки. Відновлення та перебудова трансплантату після такого виду заміщення тривала протягом 2 років, але при тривалому спостереженні –

рецидивів інфекції не було. Ще одному хворому проводилось ЧКО по монолокальному варіанту. У всіх хворих з даними дефектами виникла потреба в повторних оперативних втручаннях з приводу нестабільності АЗФ, або рецидиву інфекції. Строки консолідації збільшувались до 27 місяців. У 100 % цих хворих у результаті залишалось вкорочення кінцівки та контрактури в суміжних суглобах.

У другій групі інфекційні ускладнення, які призвели до утворення кісткових дефектів, після БІОС були виявлені у 41 хворого. Проводилось римування кістково-мозкового каналу, ультразвукова кавітація та кюретаж отворів від блокуючих гвинтів. Рецидивів інфекційного процесу у даних хворих не було. У 24 (58,8 %) пацієнтів виникло незрощення або псевдоартроз з крайовим кістковим дефектом. У даних хворих, першим етапом, ми проводили некректомію з видаленням металофіксатора, одночасно ЧКО. У 9 (21,9 %) був виявлений малий кістковий дефект після БІОС. Нами було проведено некректомія, видалення імпланту та БІОС інтрамедулярним спейсером. У 7 (17,1 %) було виявлено середній кістковий дефект після БІОС. У цьому випадку нами використовувалась операція некректомії, видалення імпланту та у 4 (57,1 %) була виконана ЧКО, а у 3 (42,9 %) випадках – проведено введення інтрамедулярного спейсера. У 1 (2,4 %) пацієнта був виявлений середній кістковий дефект. У цьому випадку крім некректомії та видалення фіксатора нами використана методика Masquelet та ЧКО за Ілізаровим (комбінована методика) для компенсації вкорочення кінцівки. У 3 пацієнтів з цієї групи при розповсюдженому гнійному процесі з ознаками інтоксикації або генералізації інфекції ЧКО проводили через певний термін (в середньому 3 тижні після некректомії). Інший варіант виконаний нами у 6 пацієнтів даної групи. Він полягав у застосуванні інтрамедулярного спейсера.

У нашому дослідженні інтрамедулярні спейсери використовувались для підвищення ефективності локального антибактеріального впливу та попередження розвитку ускладнень після некректомії довгих кісток. Це дає

змогу скоротити час хірургічного втручання, зменшує крововтрату, запобігає формуванню «залишкових порожнин», при необхідності утримує уламки кістки.

Ми розробили інтрамедулярний спейсер, в якому для армування використовували 2-4 шпиці Кіршнера. Таким чином, ми отримали адекватної товщини та довжини мантію, що дало змогу уникнути зламу спейсера та відшарування цементу зі спейсера. У половини хворих ми виявили консолідацію перелому на спейсері, тому заміну методу не пропонували. В інших випадках провели заміну на БЮС. У одного пацієнта це призвело до повторного інфікування, але після консолідації перелому проведено некректомію з видаленням металоконструкції. Застосування даного методу лікування дало змогу отримати позитивні результати у всіх хворих та скоротити строки лікування на 15,0 %. У хворих, яким застосована дана методика в результаті не розвинулись контрактури суміжних суглобів. Рецидивів інфекційного процесу в даній групі не було.

Враховуючи вищенаведені дані нами було сформовано та запропоновано до використання уніфіковану протокольну схему лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток. Дана схема наведена на рисунках 6.17.

Результати оцінювали як на основі об'єктивних (клінічна та рентгенографічна оцінка), так і суб'єктивних критеріїв (функція кінцівок і задоволеність пацієнта) за допомогою системи оцінки Paley, et al., 1990, яка поєднує в собі радіологічні та функціональні результати в строгій системі оцінювання. Дану систему застосовують як для оцінки результатів після подовження кінцівок, так і для оцінки результатів лікування FRI. Результат вважається задовільним, якщо було виконано дев'ять критеріїв оцінки; в іншому випадку результат вважається незадовільним. Результати вважалися задовільними, якщо кістка та м'які тканини були загоєні без рецидиву інфекції, LLD < 2,5 см, залишкова деформація < 5°, контрактура суглоба < 5° без/або з

легким болем, і пацієнт може повернутися до своєї роботи. У таблиці 6.1 наведені критерії оцінки за шкалою Paley, et al., 1990.

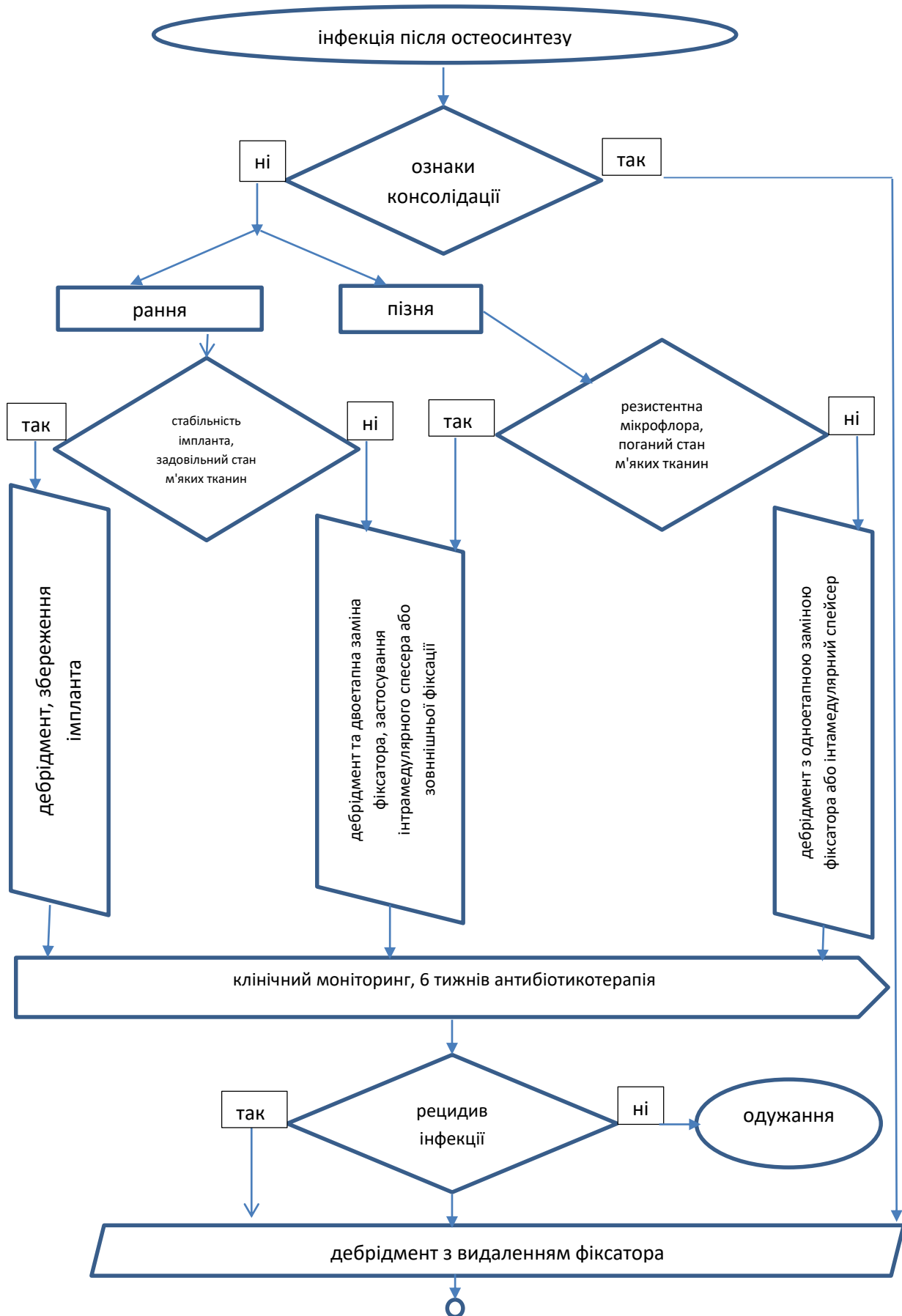


Рис. 6.17. Схема лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток (аркуш 1).

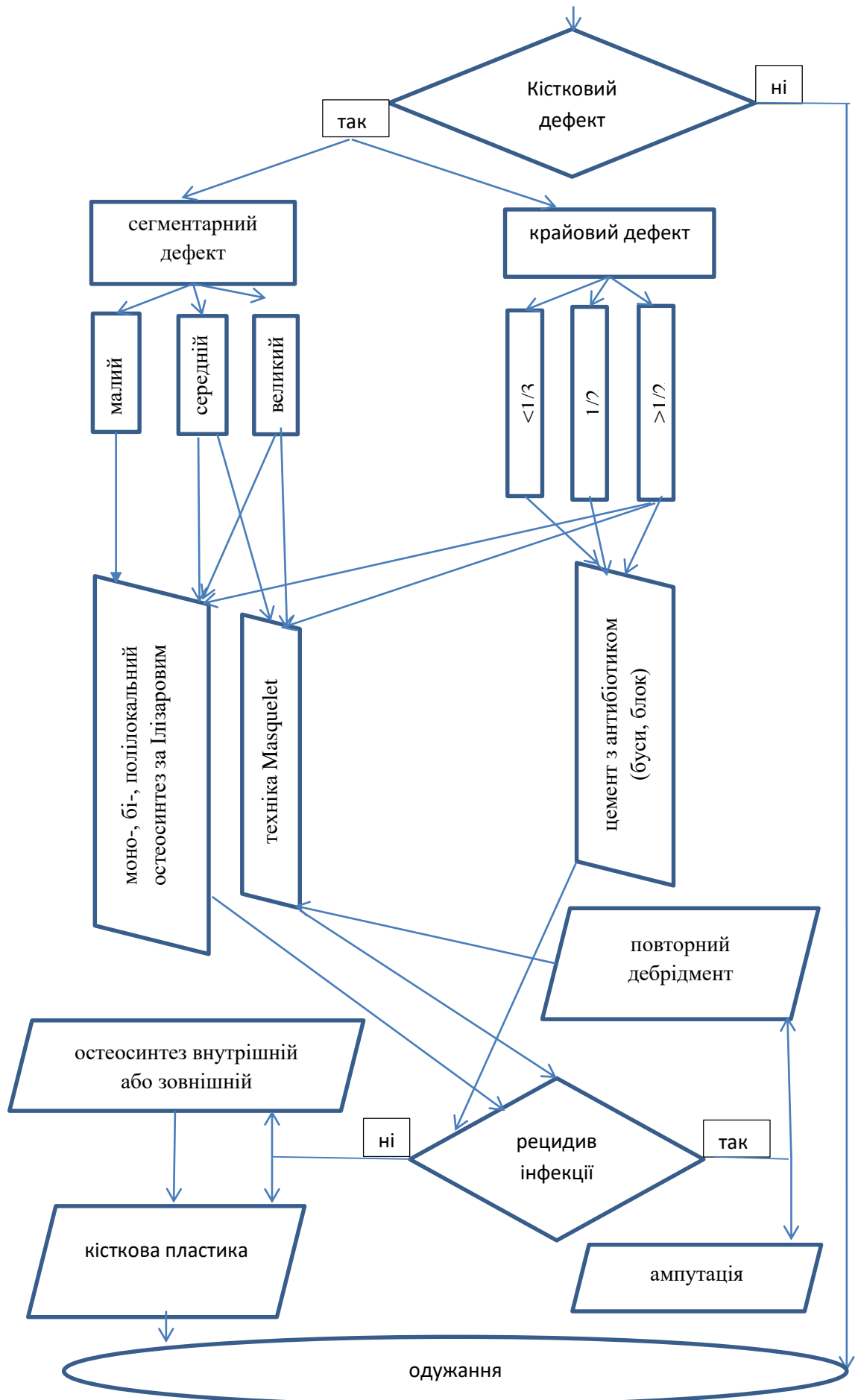


Рис. 6.17. (Аркуш 2).

Таблиця 6.1

Критерії оцінки результатів лікування за Paley et al. 1990

Параметр	Задовільно	Незадовільно
Кісткове зрощення	Є	Немає
Залишкова деформація	Менше 5°	Більше 5°
Залишкова невідповідність довжини ніг	Менше 2,5 см	Більше 2,5 см
Повторна інфекція	Більше жодної інфекції	Інфекція кісток та/або м'яких тканин
Загоєння м'яких тканин	Відсутня оголена кістка	Залишився дефект м'яких тканин
Постійна контрактура суглоба	Менше 5°	Більше 5°
Постійний біль	Відсутній або слабкий біль	Помірний або непрацездатний біль
Повернення до попередньої роботи	Так	Треба змінити роботу
Задоволеність пацієнтів	Задоволений	Не задоволений

Для порівняння ми використали ревалентні групи ретроспективного та проспективного масивів дослідження. Так, у першій групі ретроспективного масиву задовільний результат спостерігався у 110 пацієнтів, що становило 74,3% групи. У першій групі проспективного масиву задовільний результат спостерігався у 131 хворого, що становило 85,6 % групи. У другій групі ретроспективного масиву задовільний результат відмічався у 79,7 % випадків. У другій групі проспективного масиву задовільний результат виявлений у 58 пацієнтів, що становило 92,1 % групи.

Для визначення вірогідності виявлених показників нами було проведено поліхоричний аналіз за методикою Пірсона. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,0752, поліхоричний показник зв'язку C 0,2645, критерій вірогідності Пірсона χ^2 31,8096. Наведені показники свідчать, що між морфологічними ознаками (розмір кісткового дефекту та активність запального процесу в кістці) і тривалістю інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток

існує прямий, позитивний виражений зв'язок, а вказані положення знаходяться у межах поля вірогідності ($\chi^2 31,8096 \geq \chi^2_{st} 15,5$) ($p \leq 0,05$).

Таким чином, використання розробленого та впровадженого лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток дозволило покращити результати лікування у пацієнтів з даними ускладненнями після остеосинтезу пластиною на 10,3 %, а у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС на 12,4 %. Узагальнюючи вище викладене, варто зауважити, що реалізація лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток довела ефективність, за рахунок, в основному, тяжких пошкоджень.

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗУ ДОВГИХ КІСТОК

7.1 Загальні положення

Застосування вчасної діагностики та надсучасних оперативних втручань при інфекційних процесах після остеосинтезу кісток призводять до скорочення термінів лікування та зменшення рецидивів інфекційного процесу. Але досить часто, після закінчення лікувальної програми ми стикаємось з проблемою важкої адаптації хворого в суспільстві. Залишкові контрактури, вкорочення кінцівки, розлади трофіки, не дають можливості виконувати попередню роботу, або не дозволяють вести активний спосіб життя. Тому на початку лікування цієї патології необхідно надати пацієнту, по можливості, інформацію щодо зменшення ризиків негативних проявів та розвитку рецидивів.

Існує багато доведених факторів ризику, які достовірно впливають на ризик розвитку септичного процесу в ділянці імпланту це: системні захворювання організму (цукровий діабет, онкологічні захворювання), шкідливі звички (паління, вживання наркотичних препаратів), вплив деяких ліків, тяжкість травми, досвід лікаря, рівень асептичної підготовки лікарні та інше. Але досить часто ми стикаємось з випадками, коли після бездоганно виконаного остеосинтезу у здорового молодого пацієнта, після не складного закритого перелому, виникає нагноєння післяопераційної рани. Результатом інфекційних ускладнень після остеосинтезу є збільшення тривалості лікування та, відповідно, й вартості. Розвиток хронічного остеомієліту – захворювання при якому інфекція вражає всі структури кістки; з розвитком сепсису та, навіть, летальних випадків у 1-2 % пацієнтів, погіршує процес одужання та якість життя пацієнтів [22]. Попередні дослідження остеомієліту оцінювали корисність окремих змінних для

прогнозування тяжкого перебігу захворювання. Ці змінні включають демографічні дані, лабораторні вимірювання, клінічні прояви, мікробіологічні фактори та підходи до лікування. У нашому дослідженні ми змінили підходи до оптимізації процесу прогнозування у вигляді комплексного впливу різних факторів на розвиток інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. На нашу думку, цікавим з наукової точки зору є використання генетичного скринінгу у ранній діагностиці інфекційних процесів у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. Саме проблемі прогнозування виникнення інфекційних ускладнень присвячено даний розділ нашого дослідження.

7.2 Клінічне прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток

При дослідженні критеріїв розвитку ІОХВ та остеомієліту, визначено, що існує декілька основних варіантів розвитку інфекційного процесу, після остеосинтезу кісток. Ми спостерігали ІОХВ яка не переходить в остеомієліт, і остеомієліт, як захворювання, що виникло одразу ж після МОС, або більш ніж рік після втручання, а також, перехід одного стану в інший. Тому проведений аналіз в групах, дав нам змогу сформулювати ознаки-критерії, які супроводжують інфекційний процес, як при остеосинтезі пластинами, так і при БІОС. При цьому, ми виділили окрему групу – 36 хворих (23 після остеосинтезу пластинами та 13 – після БІОС) з ІОХВ, у яких інфекційний процес не «перейшов» в остеомієліт. Саме тому, з метою визначення значимих ознак для остеомієліту та ІОХВ ми порівняли ці дві групи хворих при різних варіантах остеосинтезу та провели оцінку ризику за досліджуваними ознаками. Для визначення причин розвитку інфекційного процесу у пацієнтів після остеосинтезу нами було розроблено критерії розвитку інфекційного процесу у цієї категорії пацієнтів. До критеріїв розвитку інфекційного процесу були віднесені клінічні, клініко-лабораторні та рентгенологічні ознаки. Серед основних ознак був час після проведення остеосинтезу, який був поділений на три підкритерія: від 0 до 45 днів, 45-365 днів та більше 1 року. Наявність місцевих проявів було ще одним критерієм. Місцеві прояви спостерігались у вигляді флегмони, рани, нориці та виразки. Присутність

чи відсутність синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у пацієнтів було ще одним критерієм розвитку інфекційного процесу. Рентгенологічними критеріями розвитку інфекційного процесу було наявність періоститу, остеонекрозу та остеосклерозу. Нестабільність фіксатора має великий вплив на розвиток кісткової інфекції, тому це також розглядалось як критерій розвитку процесу. На останок ми враховували наявність у анамнезі відкритого чи закритого перелому. Результати порівняння частоти виявлення клінічних, клініко- лабораторних і рентгенологічних ознак у хворих з ІОХВ та остеомієлітом при застосуванні пластин та БІОС наведено у таблиці 7.1.

Як продемонстрував аналіз таблиці 7.1, ІОХВ розвивалась у строки від 1,5 місяці до 1 року. Це було зареєстровано у 91,3 % пацієнтів після металоостеосинтезу (МОС) пластиною та 76,9 % пацієнтів після остеосинтезу БІОС. До 1,5 місяці ІОХВ розвинулась частіше у пацієнтів з БІОС (23,1 %), що у 2,6 рази частіше, ніж у пацієнтів після остесинтезу пластиною. ІОХВ не виявлялась у пацієнтів після 1 року з моменту травми. Остеомієліт у пацієнтів після МОС пластиною частіше розвивався у терміни понад 1 рік після травми. Це було виявлено у 42,6 % пацієнтів і вони займали перше рангове місце у розподілі. Дещо рідше остеомієліт після МОС пластиною розвивався у перші півтора місяці після травми. Це було виявлено у 34,7 % пацієнтів і вони займали друге рангове місце у розподілі. У 21,8 % пацієнтів остеомієліт після МОС розвинувся у терміни від 1,5 місяці до 1 року. Серед пацієнтів з БІОС інфекційний процес у кістці найчастіше розвивався у ці ж строки. Даний інфекційний процес спостерігався у 65,9 % випадків. У строки більш ніж 1 рік остеомієліт розвинувся у 20,5 % випадків і найрідше у ранні строки до 1,5 місяці: виявлено у 11,4 % випадків.

Таблиця 7.1

Порівняння частоти виявлення клінічних, клініко-лабораторних і рентгенологічних ознак у хворих з ІОХВ та остеомієлітом при застосуванні пластин та БІОС

Ознаки		ІОХВ		Остеомієліт	
		пластина	стержень	пластина	стержень
		N = 23	N = 13	N = 101	N = 44
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Час після МОС/БІОС (дні)	0-45	2 (8,7)	3 (23,1)	35 (34,7)	5 (11,4)
	45-365	21 (91,3)	10 (76,9)	22 (21,8)	29 (65,9)
	Більш ніж рік	0 (0,0)	0 (0,0)	43 (42,6)	9 (20,5)
Місцеві прояви	Флегмона	7 (30,4)	2 (15,4)	17 (16,8)	5 (11,4)
	Рана	7 (30,4)	0 (0,0)	11 (10,9)	0 (0,0)
	Нориця	9 (39,1)	11 (84,6)	70 (69,3)	39 (88,6)
	Виразка	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,0)	0 (0,0)
ССЗР		7 (30,4)	2 (15,4)	17 (16,8)	5 (11,4)
Рентгенознаки	Периостит	2 (8,7)	1 (7,7)	74 (73,3)	23 (52,3)
	Остеонекроз	0 (0,0)	0 (0,0)	101 (100,0)	44 (100,0)
	Остеосклероз	0 (0,0)	0 (0,0)	45 (44,6)	5 (11,4)
Нестабільність фіксатора		3 (13,0)	1 (7,7)	37 (36,6)	5 (11,4)
Консолідація перелому		16 (69,6)	10 (76,9)	7 (6,9)	13 (29,5)
Перелом	Закритий	20 (87,0)	4 (30,8)	74 (73,3)	21 (47,7)
	Відкритий	3 (13,0)	9 (69,2)	27 (26,7)	23 (52,3)

У пацієнтів з ІОХВ серед місцевих проявів найчастіше виявлялась нориця. Серед пацієнтів з БІОС вона зустрічалась у 84,6 % і займала перше рангове місце у розподілі. У пацієнтів після МОС пластиною це місцеве ускладнення зустрічалось удвічі рідше ніж після БІОС. Флегмона спостерігалась у 30,4 % пацієнтів після МОС пластиною та 15,4 % пацієнтів після БІОС. Нагноєна рана виявлялась у 30,4 % пацієнтів з ІОХВ після остеосинтезу пластиною, а серед пацієнтів з БІОС цей вид місцевих інфекційних ускладнень не виявлявся. ІОХВ у вигляді виразки не спостерігався.

Серед пацієнтів з остеомієлітом найчастіше виявлялась нориця. Це місцеве ускладнення спостерігалось у 69,3 % пацієнтів після МОС пластиною та у 88,6 % пацієнтів після БІОС. Флегмона була виявлена в обох підгрупах, однак частіше, у 1,5 рази, спостерігалась серед пацієнтів після МОС пластиною. Маніфестація інфекційного процесу нагноєною раною була виявлена у 10,9 % пацієнтів після МОС пластиною. Серед пацієнтів з БІОС такого місцевого ускладнення не реєструвалось. Досить не часто у масиві групи виявлялась виразка. Це місцеве ускладнення спостерігалось лише у 3,0 % пацієнтів після МОС пластиною.

Синдром системної запальної реакції (ССЗР), як критерій інфекційного процесу був виявлений у 30,4 % пацієнтів з ІОХВ після МОС пластиною. У інших підгрупах цей критерій спостерігався – у 11,4 % - 16,8 % випадків. Серед пацієнтів з ІОХВ рентген проявів запалення кістки не було. Такі ознаки, як остеонекроз та остеосклероз у цій групі не виявлялись. У групі з остеомієлітом навпаки – у всіх пацієнтів виявлявся остеонекроз. Периостальна реакція спостерігалась у 73,3 % пацієнтів після МОС пластиною та 52,3 % пацієнтів у результаті БІОС.

Нестабільність металевого фіксатора, як критерій що був при розвитку інфекційного процесу у 13,0 % пацієнтів з ІОХВ в результаті МОС пластиною та 7,7 % пацієнтів в результаті БІОС. Серед пацієнтів з остеомієлітом цей критерій зустрічався значно частіше: в результаті МОС пластиною у 36,6 % випадків, а з БІОС – 11,1 % випадків. Консолідація перелому, була виявлена у 69,6 % пацієнтів з ІОХВ в результаті МОС пластиною та у 76,9 % пацієнтів після БІОС. Зворотна тенденція була виявлена у пацієнтів з остеомієлітом. Лише у 6,9 % пацієнтів після МОС пластиною виявлена консолідація перелому. Дещо частіше консолідація перелому спостерігалась у пацієнтів з остеомієлітом на тлі БІОС. Закритий перелом спостерігався у 87,0 % пацієнтів з ІОХВ в результаті МОС пластиною. Серед пацієнтів з ІОХВ у результаті БІОС превалювали відкриті переломи, що складало 69,2 % випадків. Серед пацієнтів з діагностованим остеомієлітом тенденція аналогічна, у пацієнтів в результаті МОС причиною

були закриті переломи (72,3 %), а в результаті БЮС – відкриті переломи (52,3 %).

На рисунку 7.1 наведено оцінку ризику остеомієліту при МОС пластинами у порівнянні з ІОХВ за досліджуваними ознаками (оцінка відношення шансів – OR). Як показав кореляційний аналіз існує статистично значимий підвищений ризик розвитку остеомієліту після МОС пластинами у період 0-45 днів (OR=5,57, $p \leq 0,005$) та після 1 року (OR=4,26, $p \leq 0,005$). Наявність такого місцевого прояву як нориця, також, підвищує ризик розвитку остеомієліту після МОС (OR=3,51, $p \leq 0,05$). Високий ризик розвитку остеомієліту у пацієнтів з періостальною реакцією. Статистично доведено, що наявність періостальної реакції має суттєвий вплив на розвиток остеомієліту після МОС пластиною (OR=28,78, $p \leq 0,05$).

Найвищий рівень OR=46,00, ($p \leq 0,05$) доводить значний ризик остеомієліту після МОС пластиною при наявності такої рентгенологічної ознаки як остеонекроз. Наявність остеосклерозу також є статистично значимим ризиком у розвитку цієї патології (OR=18,48, $p \leq 0,05$). Нестабільність фіксатора також є статистично значимим фактором у розвитку остеомієліту після МОС. Статистично значимим є ризики розвитку остеомієліту у пацієнтів з відкритим переломом в анамнезі (OR=2,43, $p \leq 0,05$). Таким чином, найвищий ризик розвитку остеомієліту після МОС пластиною мають пацієнти з відкритим переломом в анамнезі, у яких інфекційний процес виник в ранньому післяопераційному періоді, або після року з моменту травми, з наявними проявами у вигляді існуючої нориці, периоститу, остеосклерозу, остеонекрозу та нестабільності фіксатора ($p \leq 0,05$).

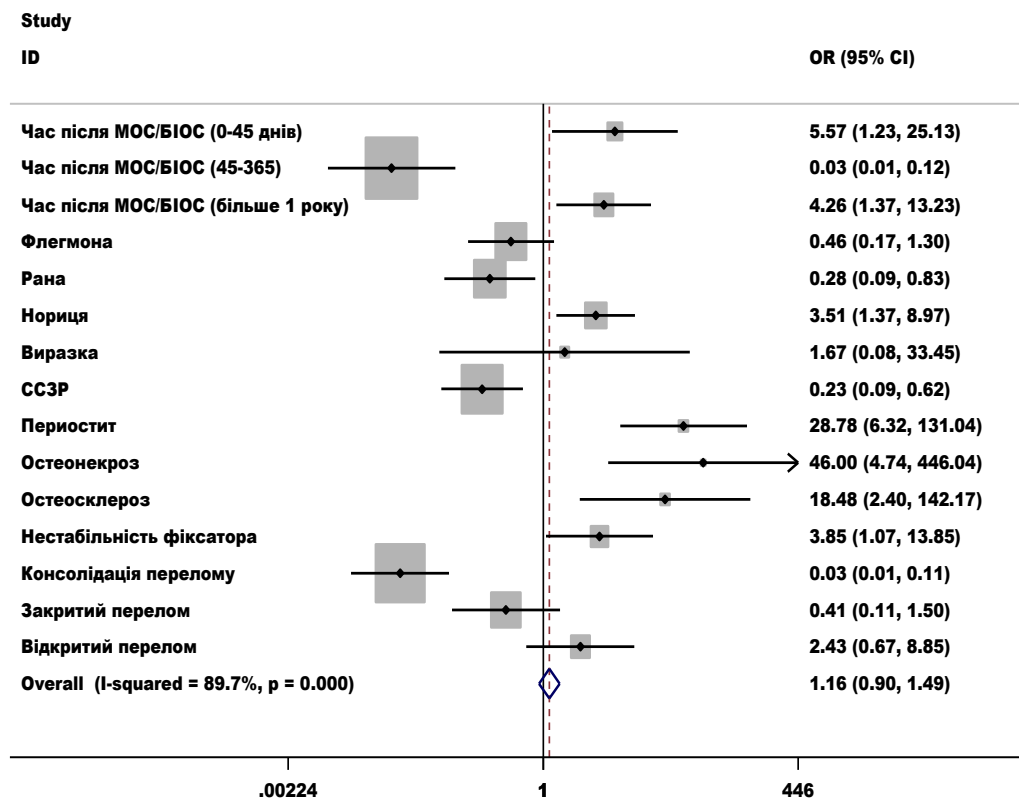


Рис. 7.1. Оцінка ризику остеомієліту при МОС пластинами у порівнянні з ІОХВ за досліджуваними ознаками (оцінка відношення шансів – OR).

На рисунку 7.2 наведено оцінку ризику остеомієліту при БІОС у порівнянні з ІОХВ за досліджуваними ознаками (оцінка відношення шансів – OR).

У пацієнтів з остеомієлітом в результаті БІОС виявлені такі ризикстворюючі фактори. Так, найвищий ризик виникнення остеомієліту після БІОС мають пацієнти з травмою в анамнезі у терміни від 1,5 місяці до року. Характеристика ризику становила $OR=10,63$, $p \leq 0,05$. Наявність нориці, яка сполучалась з кісткою, теж підвищувало ризик виникнення остеомієліту. Цей ризикстворюючий фактор мав досить високий показник $OR=31,20$, $p \leq 0,05$. Розвиток ССЗВ є також статистично значимим ризиком у виникненні остеомієліту після БІОС ($OR=2,78$, $p \leq 0,05$). Рентгенологічні ознаки у вигляді

периоститу та остеонекрозу відповідно були статистично доведеними факторами у розвитку остеомієліту після БІОС (OR=3,65 та 29,33 відповідно, $p \leq 0,05$). Як наявність закритого перелому, так і наявність відкритого перелому були статистично значимими у розвитку остеомієліту після БІОС. Таким чином, високий ризик виникнення остеомієліту після БІОС мають пацієнти, що отримали відкритий або закритий перелом у проміжку від 1,5 місяці до 1 року, з наявною норицею з розвинутим ССЗВ, рентгенологічно виявленими остенекрозом та періостальною реакцією.

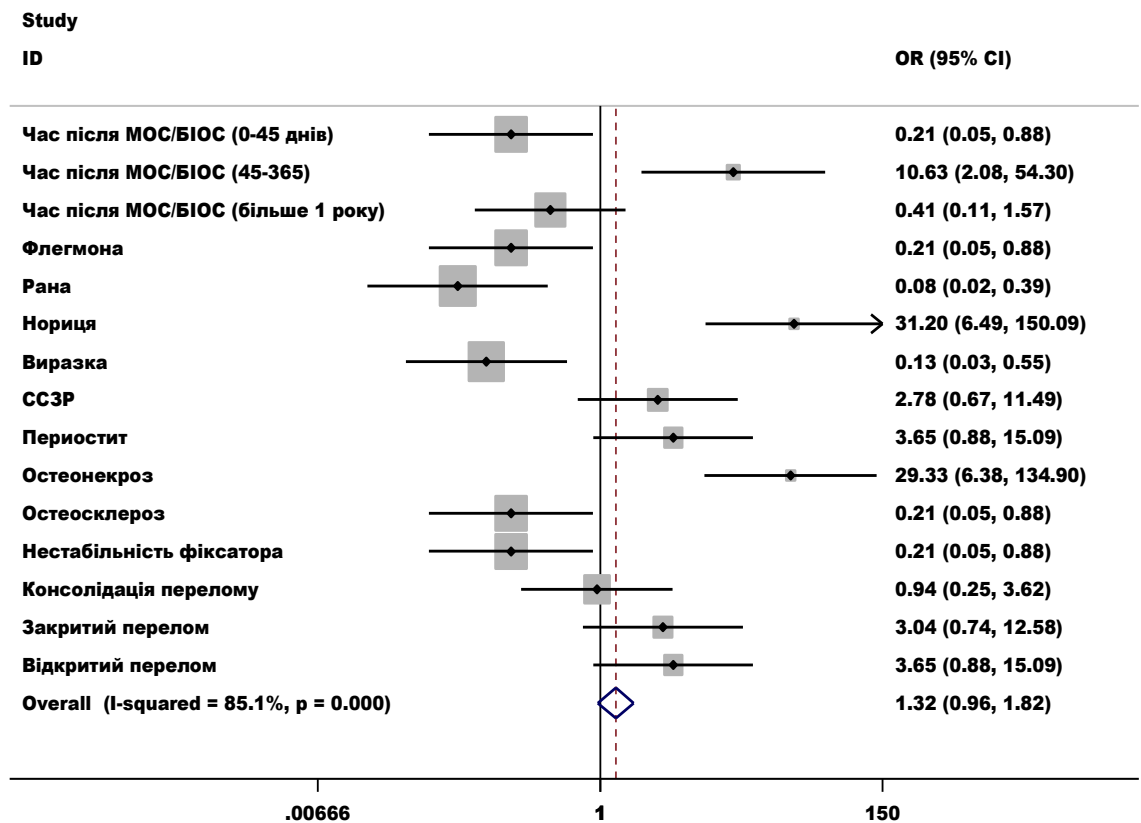


Рис. 7.2. Оцінка ризику остеомієліту при БІОС у порівнянні з ІОХВ за досліджуваними ознаками (оцінка відношення шансів – OR).

Аналіз даних рисунків 7.1 і 7.2 вказує на: статистично значимий підвищений ризик для розвитку остеомієліту при лікуванні пластинами закритих переломів, коли інфекційне ускладнення виникло в період від 0 до 45 днів та в період більше 1 року після МОС (OR=5,57 та OR=4,26 відповідно). А період коли

інфекційний процес виник від 45 днів до року є прогностично значимим для розвитку остеомієліту при БІОС, проти групи порівняння з ІОХВ – $OR=10,6$. Наявність таких локальних ознак, як флегмона або рана, має прогностично знижений ризик для розвитку остеомієліту при остеосинтезі БІОС та пластинами – $OR<1$, і має підвищену значимість для ІОХВ. Статистично доведено, що наявність нориці ($p<0,05$) більш характерне для остеомієліту, як при остеосинтезі пластинами ($OR=3,51$), так і при БІОС ($OR=31,2$). Так і рентгенологічні ознаки: периостит та остеонекроз свідчать про остеомієліт, незалежно від методу остеосинтезу $OR= 3,65-40,0$. Остеосклероз має статистичну значимість тільки при остеосинтезі пластинами – $OR = 29,3$, проти – $OR = 0,21$ ($p<0,05$) після БІОС. Нестабільність фіксатора має знижений статистичний ризик для розвитку остеомієліту при остеосинтезі БІОС – $OR = 0,21$ по відношенню до відповідного показника після накісткового остеосинтезу – $OR=3,85$ ($p<0,05$). В нашій групі тип перелому, при оцінці ризику не є статистично значимим ($p>0,05$), проте випадки інфекційних ускладнень після відкритих переломів формують тенденцію до підвищеного ризику, незалежно від методу остеосинтезу – $OR=2,43$ при остеосинтезі пластинами та $OR=3,65$ при остеосинтезі БІОС.

7.3 Клінічне прогнозування виникнення негативного результату лікування у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток

В результаті досліджень перебігу інфекційного процесу ми визначили, що основними критеріями, які впливають на розвиток негативних результатів та значно збільшують тривалість лікування є відсутність зрощення перелому та наявність кісткових дефектів (які утворились на попередніх етапах лікування, або при сануючих втручаннях в клініці). Базуючись на отриманій інформації, нами проведено статистична оцінка залежності ускладненого перебігу після МОС, від окремих клінічних характеристик (локалізація і тип перелому, час розвитку інфекційного процесу після МОС, наявність резистентної мікрофлори). Для прогностичної оцінки незадовільних результатів лікування (незрощення та розвитку дефекту кісткової тканини) нами проведено розрахунок відношення

шансів частоти несприятливих результатів при використанні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями для окремих клінічних підгруп. На рисунку 7.3 наведена прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на відсутність зрощення в оптимальні терміни закритого перелому при застосуванні пластин, у порівнянні з фіксацією стержнями.

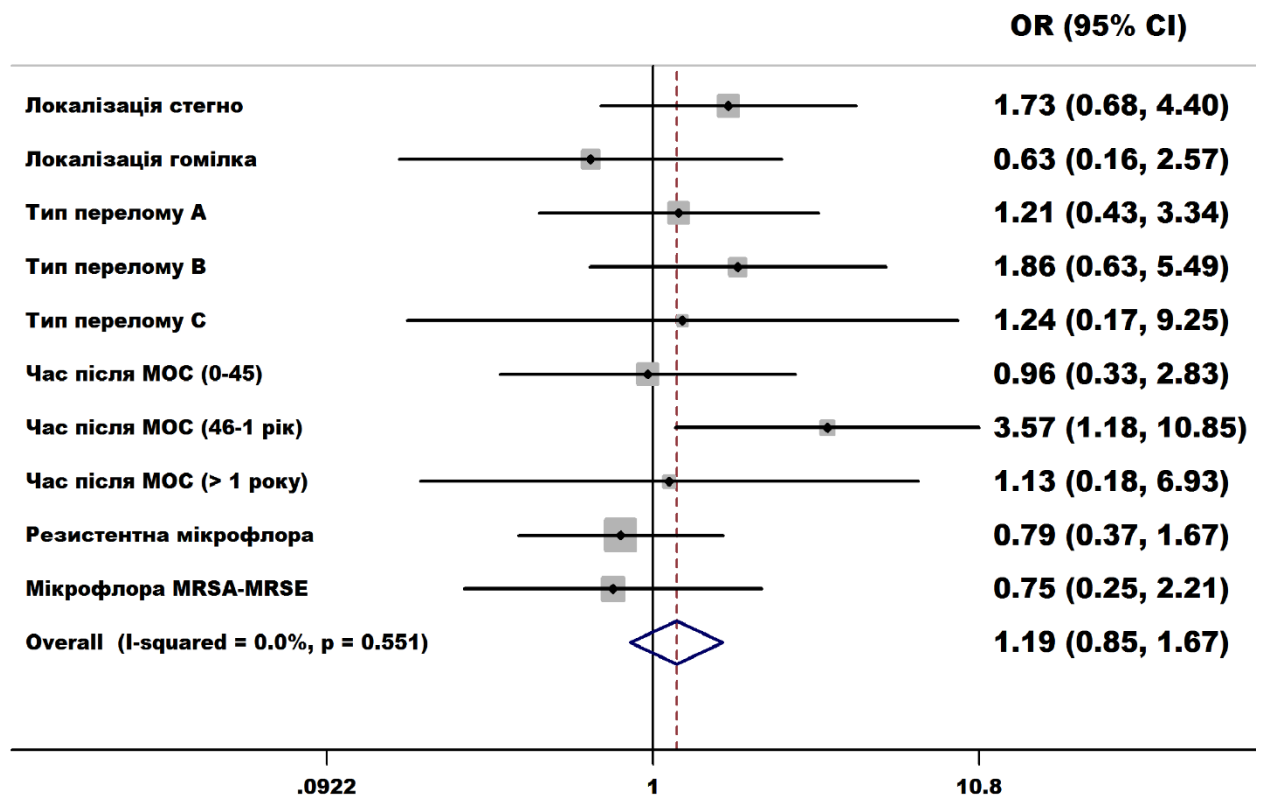


Рис. 7.3. Прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на відсутність зрощення в оптимальні терміни закритого перелому при застосуванні пластин, у порівнянні з фіксацією стержнями.

Найбільш суттєво підвищує ризик незрощення закритого перелому при застосуванні пластин, у порівнянні з фіксацією стержнями, розвиток інфекційного процесу після МОС від 46 діб до 1 року (відношення шансів $OR=3,57$ ($95\%DI=1,18-10,85$)). Інші параметри, в більшості випадків, також формують тенденцію до зростання ризику відсутності зрощення закритого перелому при застосуванні пластин у порівнянні зі стержнями ($OR>1$). Найбільш значимо зростає такий ризик при переломах типу В – в 1,86 рази. Проте ці оцінки не є статистично значимими, що потребує проведення додаткового вивчення

даних аспектів. При закритих переломах наявність резистентної мікрофлори та мікрофлори MRSA-MRSE не дозволяє зробити висновок про статистично значимий вплив на ризик відсутності зрощення перелому.

На рисунку 7.4 наведена прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на розвиток дефекту кісткової тканини при закритих переломах при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями.

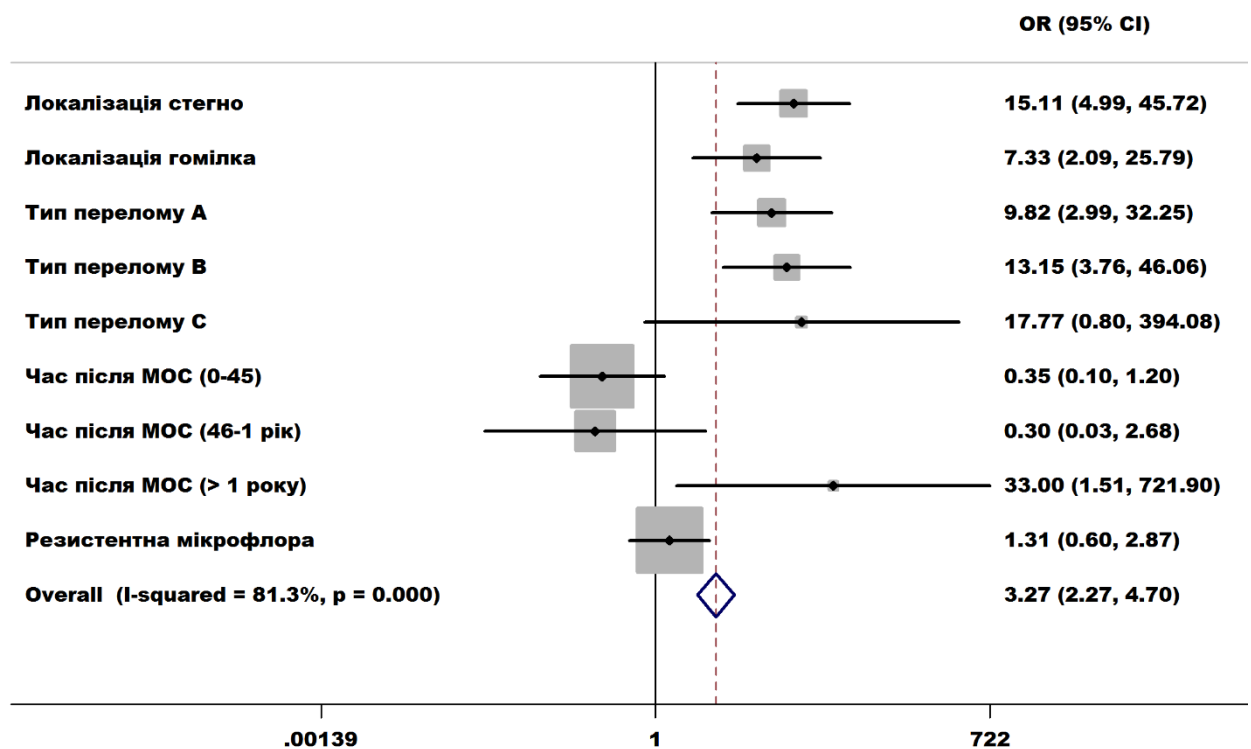


Рис. 7.4. Прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на розвиток дефекту кісткової тканини при закритих переломах при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями.

Виходячи з аналізу даних наведених на рисунку 7.4, ризик розвитку дефекту кісткової тканини при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями суттєво більший, практично, за всіма клінічними характеристиками, незалежно від локалізації та типу закритого перелому від 7,3 до 17,7 раз ($p < 0,05$). Наявність резистентної мікрофлори при застосуванні пластин при закритих переломах відіграє дещо меншу роль, ніж при відкритих переломах, але також підвищує ризик формування дефекту кісткової тканини у 1,3 рази ($OR=1,3$).

На рисунку 7.5 наведено прогностичну оцінку впливу досліджуваних клінічних параметрів на розвиток незрощення при застосуванні пластин у порівнянні з БІОС при відкритих переломах.

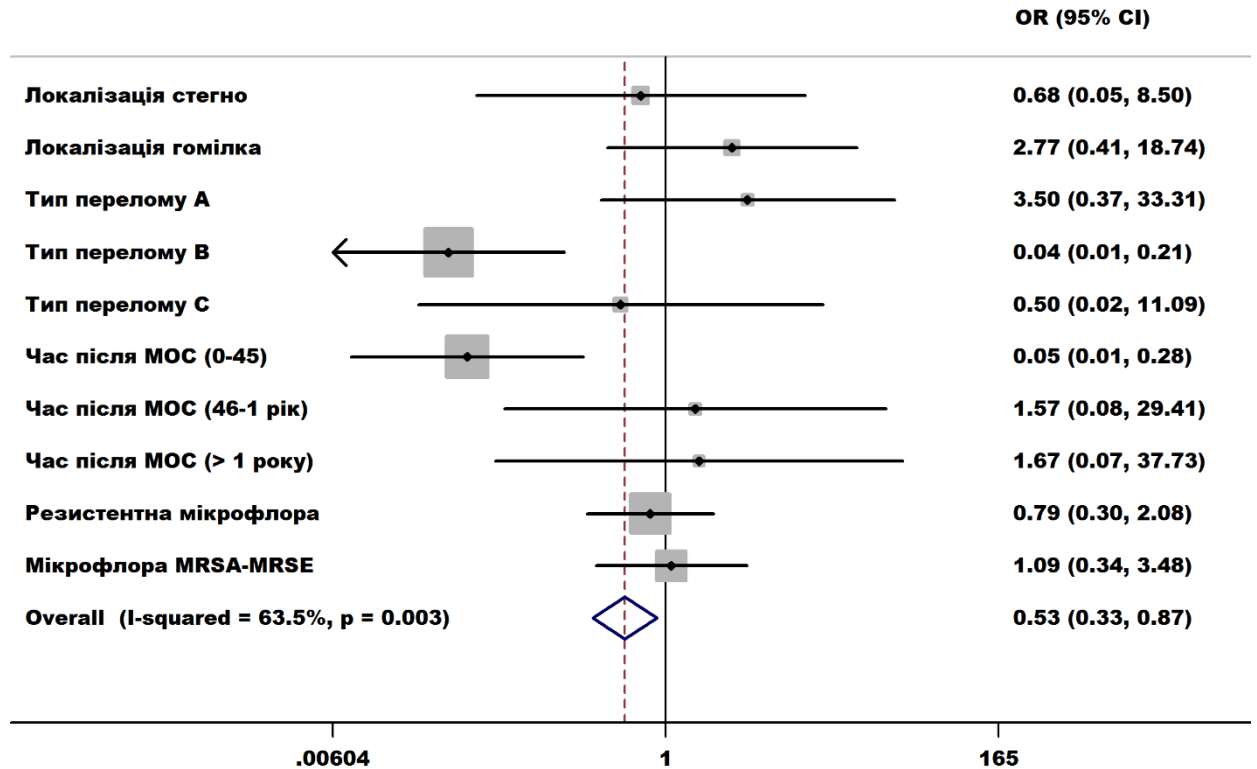


Рис. 7.5. Прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на розвиток незрощення при застосуванні пластин, у порівнянні з БІОС, при відкритих переломах.

Як свідчать отримані дані (рис. 7.5), при відкритих переломах, ризик незрощення в оптимальні терміни при застосуванні пластин, у порівнянні з фіксацією стержнями, статистично значимо ($p < 0,05$) знижується. При переломі типу В на 96,0 % (відношення шансів $OR = 0,04$ (95 % ДІ = 0,01-0,21)) та при розвитку інфекції після МОС до 45 діб – на 95,0 % (відношення шансів $OR = 0,05$ (95 % ДІ = 0,01-0,28)). Інші клінічні характеристики не виявляють статистично значимого впливу на вірогідність зрощення в оптимальні строки ($p > 0,05$), але формується тенденція до зростання ризику відсутності зрощення при фіксації пластинами переломів гомілки $OR = 0,36$, переломах типу А $OR = 3,5$, часу розвитку інфекції більш ніж 45 діб – $OR = 1,57-1,67$. В цілому за всіма наведеними

факторами узагальнена прогностична оцінка ризику зрощення в неоптимальні терміни відкритого перелому при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями знижується на 47,0 % (OR=0,53). Гетерогенність оцінок за досліджуваними параметрами складає 63,5 %. Ризик виявлення резистентної мікрофлори при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями при відкритому переломі знижується на 21,0 % OR=0,79, а виявлення мікрофлори MRSA-MRSE зростає на 9,0 %. Проте, вказані оцінки статистично не значимі, що не дозволяє зробити висновок про достовірну залежність методу фіксації відкритого перелому від мікрофлори.

На рисунку 7.6 наведена прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на розвиток дефекту кісткової тканини при застосуванні пластин у порівнянні з БІОС, при відкритих переломах.

При відкритих переломах результати аналізу, (рис. 7.6) свідчать, що більшість клінічних параметрів при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями статистично значимо підвищує ризик виявлення дефекту кісткової тканини (OR>1). Інтерпретація результатів має наступний вигляд: фіксація пластинами підвищує ризик формування дефекту кісткової тканини в середньому у 4,5 рази (OR=4,5). В тому числі при переломах типу В – у 17,3 рази (OR=17,33), при розвитку інфекції до 1 року у 24-40 разів (OR=24,0 – 40,0). А наявність резистентної мікрофлори при застосуванні пластин при відкритих переломах підвищує ризик формування дефекту кісткової тканини у 1,8 рази.

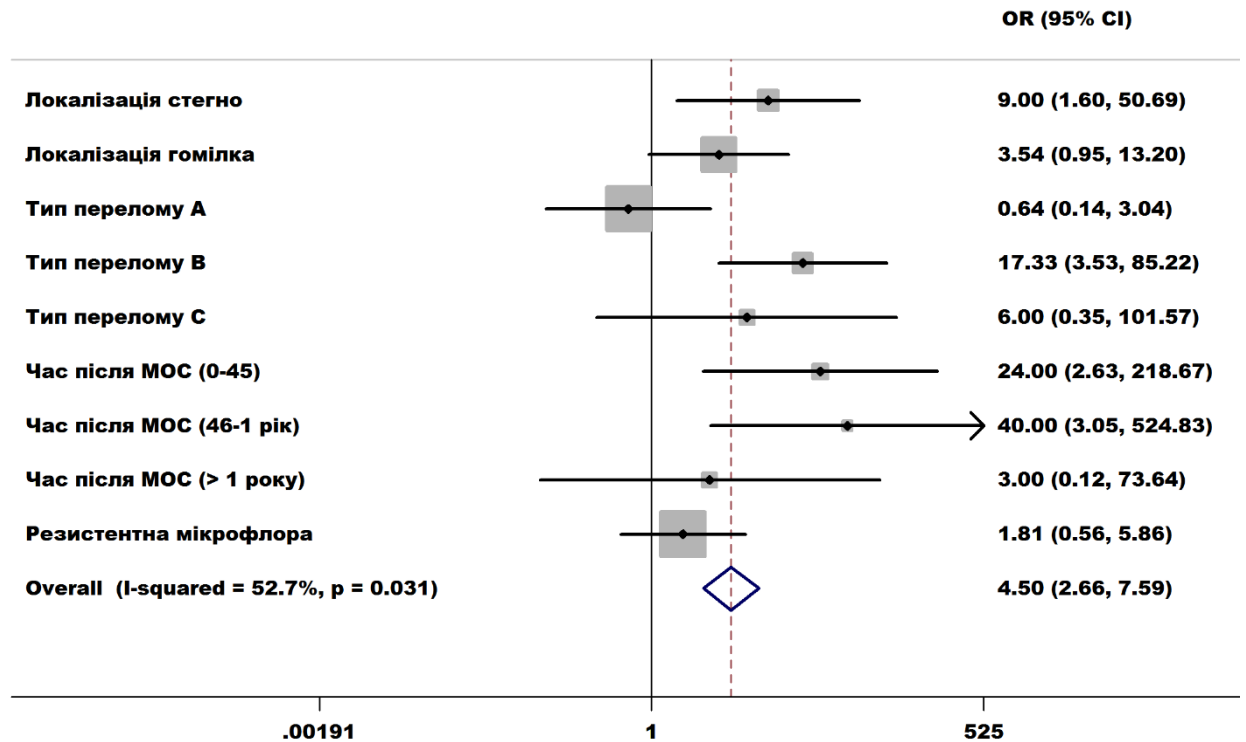


Рис. 7.6 Прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на розвиток дефекту кісткової тканини при застосуванні пластин у порівнянні з БІОС, при відкритих переломах.

Ми провели поглиблений аналіз залежності розміру дефектів кісткової тканини від досліджуваних клінічних параметрів, який представлений нижче. На рисунку 7.7 наведена прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на формування дефектів кісткової тканини при інфекційних ускладненнях після МОС закритих переломів.

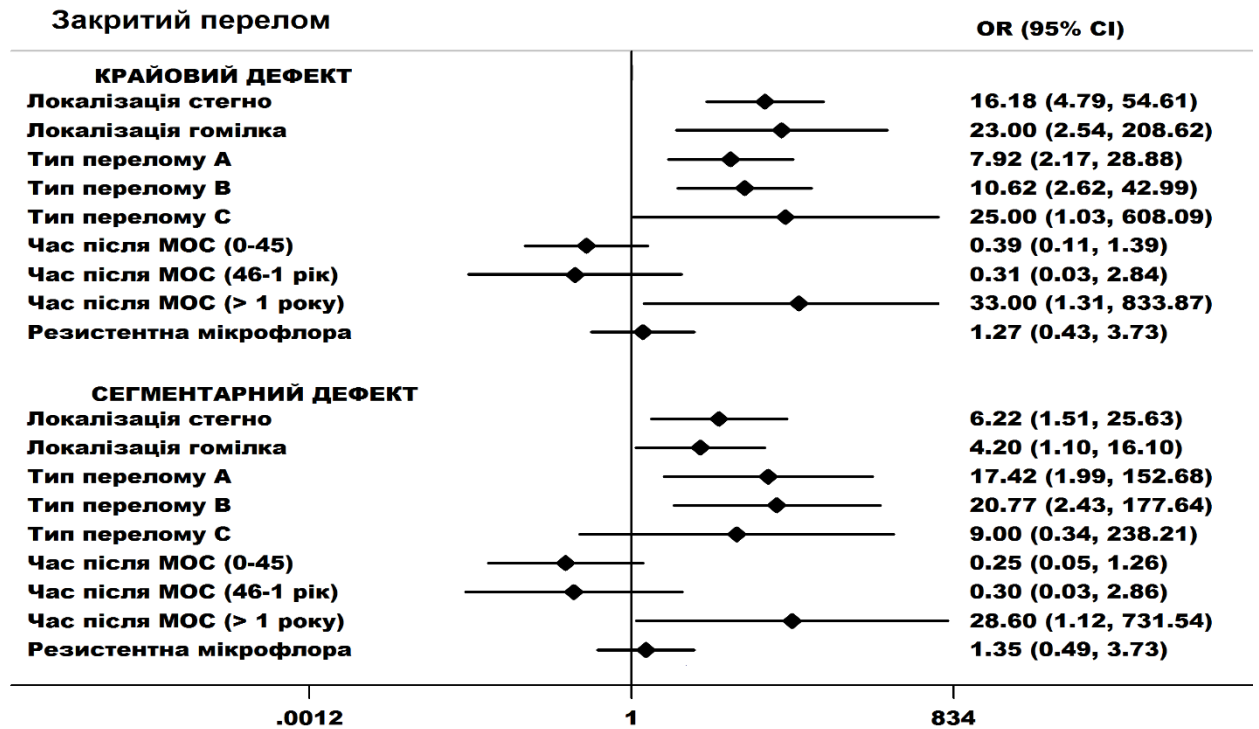


Рис. 7.7. Прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на формування дефектів кісткової тканини при інфекційних ускладненнях після МОС закритих переломів.

Ризик крайових дефектів при відкритих переломах за фіксації пластинами найбільш значимо ($p < 0,05$) зростає при наявності таких параметрів: час після МОС більше 1 року ($OR=33,0$), локалізація перелому – гомілка ($OR=23,0$) та тип перелому С ($OR=25,0$). Саме ці фактори були віднесені нами як прогностичні фактори розвитку крайових дефектів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після МОС закритих переломів.

Для ризику сегментарних дефектів при використанні пластин у лікуванні закритих переломів, більш значимими є параметри: розвиток інфекції більш ніж через 1 рік після МОС ($OR=28,6$), локалізація перелому – стегно ($OR=6,22$), тип перелому В ($OR=20,7$). Варто зауважити, що інші типи переломів також мали високі шанси на утворення сегментарного дефекту, перелом типу А ($OR=17,42$), а перелом типу С – ($OR=9,0$). Наявність резистентної мікрофлори в 1,27 - 1,35 рази підвищує ризик крайових і сегментарних дефектів, в цій групі, при фіксації пластинами.

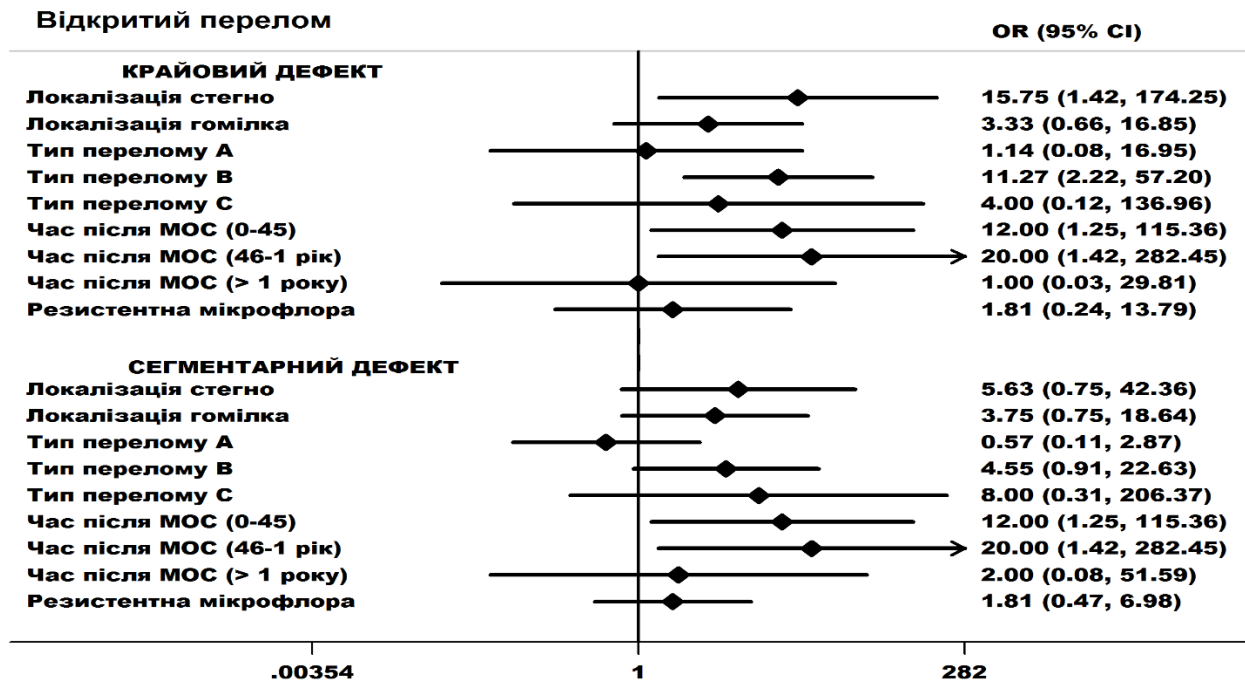


Рис. 7.8. Прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на формування дефектів кісткової тканини при відкритих переломах при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями.

На рисунку 7.8 наведена прогностична оцінка впливу досліджуваних клінічних параметрів на формування дефектів кісткової тканини при відкритих переломах при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями. Застосування пластин для фіксації відкритих переломів підвищує ризик формування дефектів кісткової тканини як крайових, так і сегментарних. Для ризику розвитку крайових дефектів при відкритих переломах найбільш значимими ($p < 0,05$) є наявність таких факторів як: розвиток інфекції від 45 днів до 1 року – $OR=20,0$, локалізація перелому – стегно ($OR=15,75$), тип перелому В ($OR=11,27$). Для ризику сегментарних дефектів після МОС відкритих переломів та використанні пластин найбільш значимими є аналогічні параметри: розвиток ускладнення 46 днів - до 1 року ($OR=20,0$), локалізація перелому – стегно ($OR=5,63$), тип перелому В ($OR=4,55$). Вказані значення показників відношення шансів (OR) відповідають кратності зростання ризику розвитку дефектів кісткової тканини при відповідних переломах. Наявність резистентної

мікрофлори в рівній мірі підвищує ризик крайових та сегментарних дефектів при відкритих переломах і фіксації пластинами (OR=1,8).

7.4 Генетичні прогностичні маркери ризику інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток

Генетичні чинники, як діагностичні предиктори та маркери ризику розвитку, нещодавно почали вивчатися як для випадків небактеріального, так і бактеріального остеомієліту. Було доведено, що у розвитку хронічного рецидивуючого мультифокального остеомієліту (CRMO) важливу роль мають гени *LPIN2*, *PSTPIP2* та *IL1RN*, які спричинюють ІЛ-1-опосередковане запалення, а дефіцит *LPIN2* може активувати ген *NLRP3* і підсилювати запальну реакцію за відсутності бактеріальних збудників. Враховуючи це та результати виконаного повногеномного секвенування, на сьогоднішній день відомо, що небактеріальний остеомієліт є складним генетичним розладом. Але, на нашу думку, скоріш за все більша роль належить генетичній схильності, коли за дії екзогенних чинників (наявність/відсутність бактеріального збудника, метаболічні розлади, травма, забруднення довкілля) у носіїв варіантів генів, і в першу чергу генів-цитокінів, підвищується ризик надмірної запальної реакції. Згадані результати було отримано у окремих дослідженнях, де відразу підкреслювалося, що наявні популяційні відмінності у частотах розповсюдження варіантів генів, що контролюють продукцію цитокінів. Проте, подібним дослідженням, щодо впливу варіантів генів на ризик розвитку рецидивуючого бактеріального остеомієліту, у різних популяційних вибірках не було присвячено достатньої уваги. При виборі генів-кандидатів для дослідження нами було обрано варіант гена *IL1B* (C3954T, rs1143634), однонуклеотидна заміна в якому призводить до зміни рівня його експресії. Основним клінічно значущим варіантом є, за результатами попередніх досліджень, заміна цитозину (C) на тимін (T) в положенні 3954, внаслідок чого підвищується синтез цитокіну. У гетерозиготних осіб приблизно в два рази, а у гомозиготних з 3954ТТ генотипом – в 4 рази, у порівнянні з гомозиготами за поширеним 3954СС генотипом. Тобто, запальні процеси у носіїв поліморфних варіантів гена *IL1B* відбуваються більш

активно. У носіїв гомозиготного варіанта *3953TT* підвищений ризик набору зайвої ваги та розвитку метаболічного синдрому, прояви якого, як відомо, ускладнюють одужання при розвитку остеомієліту. Саме тому, у якості другого гена-кандидата було обрано варіант гена *PON1* (C108T, rs705379), при якому заміна цитозину (C) на тимін (T) в положенні 108 промоторної ділянки асоційована зі зниженням експресії гена, призводячи до зниження захисту ліпопротеїдів низької щільності від окислювальної модифікації в умовах оксидативного стресу та впливу забрудненого довкілля, що провокує розвиток прогресуючих метаболічних розладів і атеросклеротичних уражень судин, але медикаментозна корекція може знизити ризик ускладнень внаслідок підвищення експресії гена.

Для молекулярно-генетичного аналізу проводили виділення ДНК із зразків периферійної крові за допомогою набору “Quick-DNA Mini Prep Plus Kit” (Zymo Research, США) згідно інструкції. Визначення варіантів генів *PON1* (C108T, rs705379) та *IL1B* (C3954T, rs1143634) здійснювали за модифікованими протоколами із використанням методу полімеразної ланцюгової реакції (PCR) шляхом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) [8, 19].

Фрагменти ДНК генів *PON1* та *IL1B* ампліфікували із використанням комерційного набору “DreamTaq Green PCR Master Mix” (Thermo Scientific, США) та специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина) із дотриманням стандартної методики полімеразної ланцюгової реакції. Продукти ампліфікації гідролізували за допомогою ендонуклеаз рестрикції (Thermo Scientific, США). Information about the primers sequence and restriction endonucleases is presented in Table 1. Інформація про послідовність праймерів і ендонуклеази рестрикції представлена в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2.

Результати аналізу ПЛР-ПДРФ

Gene variant	Primers sequence (5' to 3')	Annealing time	Restriction enzymes	Size of amplicons and restriction fragments (base pairs)
<i>PON1</i> C108T	GGCTGCAGCCCTCACCACAACCC	68	MbiI	Amplicon: 240 <i>108C</i> : 28*, 212 <i>108T</i> : 240
	AGCTAGCTGCCGACCCGGCGGGGAGGAG			
<i>IL1B</i> C3954T	TTCAGTTCATATGGACCAGA	54	TaqI	Amplicon: 249 <i>3954C</i> : 114, 135 <i>3954T</i> : 249
	GTTGTCATCAGACTTTGACC			

*фрагменти розміром до 30 base pairs (bp) в агарозному гелі не візуалізуються

Продукти розділяли за допомогою електрофорезу в агарозному гелі та візуалізували на УФ-трансілюмінаторі (рис.7.9, 7.10).

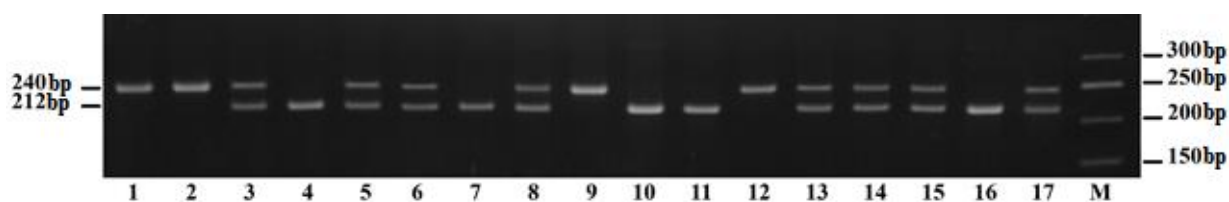


Рис. 7.9. Електрофореграма рестрикційних фрагментів для варіанта С108Т гена *PON1*: 1, 2, 9, 12 – генотип 108ТТ; 3, 5, 6, 8, 13-15, 17 – генотип 108СТ; 4, 7, 10, 11, 16 – генотип 108СС; М – маркер ДНК.

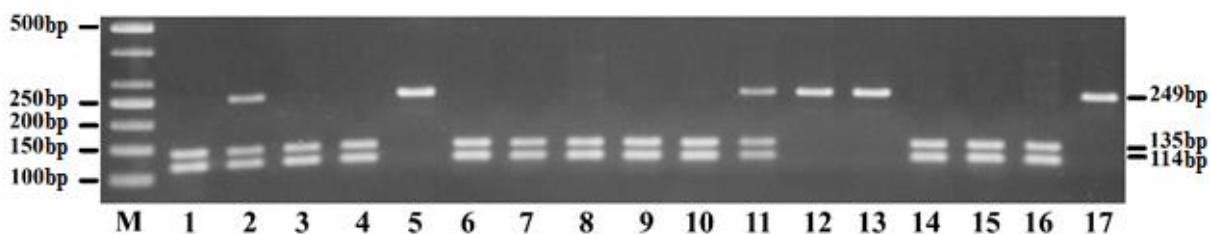
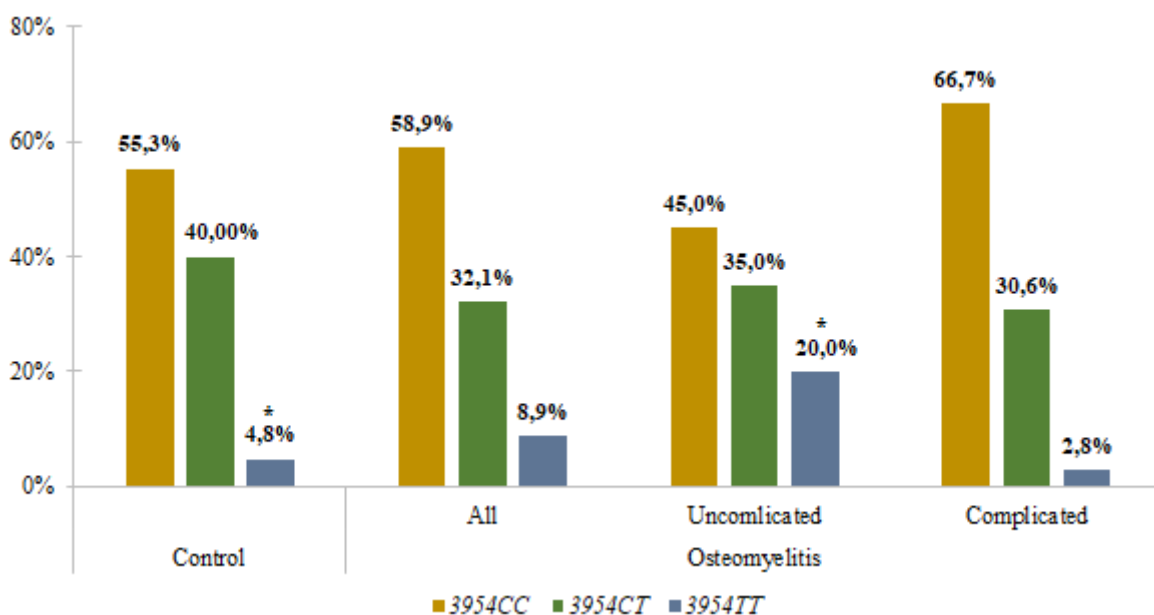


Рис. 7.10. Електрофореграма рестрикційних фрагментів для варіанта С3954Т гена *IL1B*: М – ДНК-маркер; 1, 3, 4, 6-10, 14-16 – генотип 3954СС; 2, 11 – генотип 3954СТ; 5, 12, 13, 17 – генотип 3954ТТ.

Для оцінки впливу варіантів генів *IL1B* та *PON1* нами було проведено зіставлення частот у загальній групі пацієнтів з остеомієлітом та підгрупах, залежно від його перебігу, з групою контролю (Рис.7.11 та 7.12, відповідно).

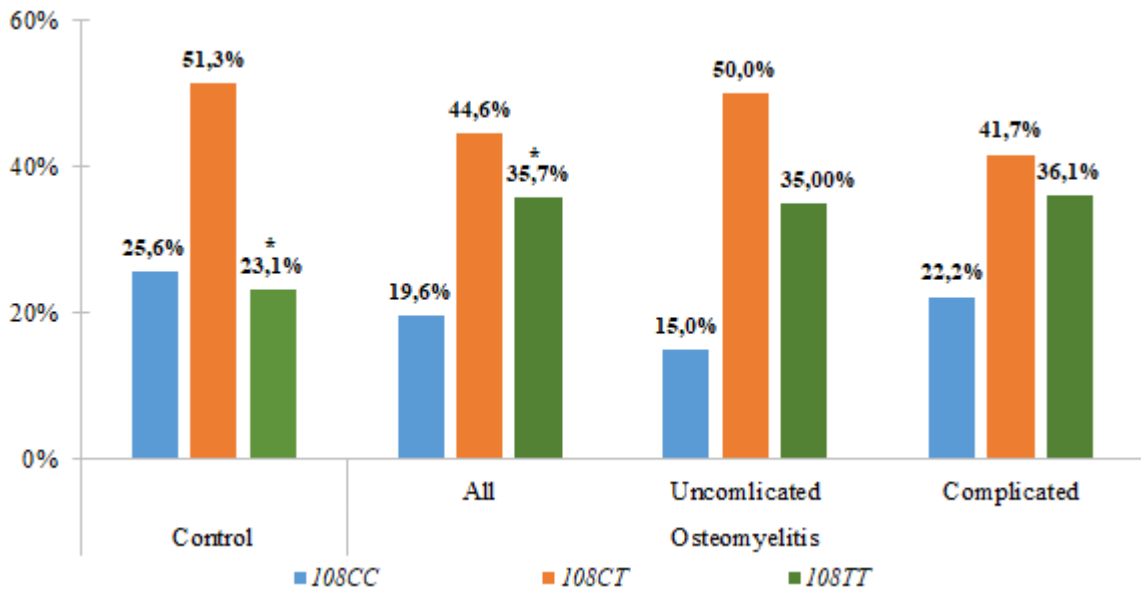


Примітка: * – виявлена значуща різниця у частотах генотипів

Рис 7.11. Частота розповсюдження варіанта С3954Т гена *IL1B* у групах порівняння.

Частота розповсюдження генотипів за варіантом С3954Т гена *IL1B* значуще не відрізнялася у загальній групі пацієнтів порівняно з контрольною групою. У пацієнтів з неускладненим перебігом захворювання значуще була підвищена частота розповсюдження генотипу 3954ТТ порівняно з контрольною

групою ($\chi^2=6.05$, $p=0.014$, $OR=4.99$ (1.55-16.07)). Наявність цього генотипу майже в 5 разів підвищувала ймовірність неускладненого перебігу захворювання у пацієнтів загальної групи.



Примітка:* – виявлена значуща різниця у частотах генотипів

Рис. 7.12. Частота розповсюдження варіантів C108T гена *PON1* у групах порівняння.

При аналізі варіанта *C108T* гена *PON1* було виявлено підвищену частоту розповсюдження мінорного генотипу *T108T* у пацієнтів з остеомієлітом у порівнянні з контрольною групою ($\chi^2=4,38$, $p=0,036$, $OR=1,85$ (1,03-3,33)). Але частота розповсюдження варіантів гена *PON1* не розрізнялася при порівнянні серед пацієнтів з остеомієлітом залежно від ускладнень.

Серед обстежених нами пацієнтів переважали чоловіки, що є характерним до наведеного у наукових роботах, тому, враховуючи гендерні відмінності, нами було проведено додатковий статистичний аналіз для пацієнтів чоловічої та жіночої статі окремо (таблиця 7.3).

Таблиця 7.3

Частота розповсюдження варіантів генів *IL1B* (C3954T), *PON1* (C108T) у пацієнтів групи контролю залежно від статі

Варіант гену	Група контролю	Група остеомієліту	Неускладнена підгрупа	Група з ускладненнями	Статистична достовірність	
Male						
<i>PON1</i> C108T	<i>108CC</i>	60 (25.0%)	8 (20.5%)	1 (8.3%)	7 (25.9%)	p>0.05
	<i>108CT</i>	122 (50.8%)	18 (46.2%)	7 (58.3%)	11 (40.7%)	p>0.05
	<i>108TT</i>	58 (24.2%)	13 (33.3%)	4 (33.4%)	9 (33.3%)	p>0.05
<i>IL1B</i> C3954T	<i>3954CC</i>	128 (53.3%)	28* (71.8%)	7 (58.3%)	21** (77.8%)	* $\chi^2=4.64$, p=0.031, OR=2.23 (1.06-4.68) * $\chi^2=4.93$, p=0.026, OR=3.06 (1.19-7.86)
	<i>3954CT</i>	97 (40.4%)	8* (20.5%)	3 (25.0%)	5** (18.5%)	* $\chi^2=4.85$, p=0.028, OR=0.38 (0.17-0.86) ** $\chi^2=4.05$, p=0.044, OR=0.34 (0.12-0.92)
	<i>3954TT</i>	15 (6.2%)	3 (7.7%)	2 (16.7%)	1 (3.7%)	p>0.05
Female						
<i>PON1</i> C108T	<i>108CC</i>	69 (26.2%)	3 (17.6%)	2 (25.0%)	1 (11.1%)	p>0.05
	<i>108CT</i>	136 (51.7%)	7 (41.2%)	3 (37.5%)	4 (44.4%)	p>0.05
	<i>108TT</i>	58 (22.1%)	7 (41.2%)	3 (37.5%)	4 (44.4%)	p>0.05
<i>IL1B</i> C3954T	<i>3954CC</i>	150 (57.0%)	5 (29.4%)	2 (25.0%)	3 (33.3%)	p>0.05
	<i>3954CT</i>	104 (39.5%)	10 (58.8%)	4 (50.0%)	6 (66.7%)	p>0.05
	<i>3954TT</i>	9 (3.4%)	2 (11.8%)	2* (25.0%)	0 (0.0%)	* $\chi^2=4.57$, p=0.026, OR=9.41 (1.66-53.22)
Примітка: *, ** - порівнювали з групою контролю						

У обстежених нами пацієнтів чоловічої статі частота виявлення рецидивів та ускладнень при лікуванні остеомієліту була дещо підвищена – 69,23 % порівняно з пацієнтками жіночої статі – 52,94 %, але вказані показники значуще не відрізнялися. При цьому у чоловіків з остеомієлітом була значуще знижена частота виявлення генотипу 3954СТ за геном *IL1B*, порівняно з чоловіками контрольної групи, а також була значуще підвищена частота виявлення генотипу 3954СС. Отже, для чоловіків наявність одного алелю 3954Т є фактором протекції до розвитку остеомієліту, а відсутність цього алелю – генотип 3954СС – є фактором ризику розвитку ускладнень (рецидивів) при лікуванні остеомієліту. А серед пацієнтів жіночої статі з неускладненим перебігом захворювання нами було виявлено достовірне збільшення частоти розповсюдження генотипу 3954ТТ на відміну від жінок контрольної групи. За варіантами гена *PON1* нами не було виявлено жодних значущих відмінностей при розрахунках співвідношення частот генотипів у групах порівняння, що враховували стать пацієнта (таблиця 7.3).

З отриманих нами результатів, якщо аналізувати статистичні показники, то зрозуміло що варіанти за геном *IL1B* визначають ризик захворювання та прогнозують рецидивуючий перебіг для чоловіків. Для пацієток жіночої статі встановлено, що за наявності генотипу 3954ТТ за геном *IL1B* спостерігається не рецидивуючий перебіг. А варіант гена *PON1* 108ТТ підвищував ризик розвитку остеомієліту незалежно від статі.

Варіант С3954Т гена *IL1B* було обрано нами для дослідження як відомий «драйвер запальної реакції», за експресії якого підвищується активація цитокінового каскаду. Особливої уваги заслуговує виразний вплив цього варіанта гена на активність відповідного ензиму, з її підвищенням у 4 рази для носіїв мінорного генотипу порівняно з диким типом. Окрім запальної реакції відомо про виразний вплив цитокіну ІЛ-1 β на процеси проліферації, диференціювання та апоптозу на клітинному рівні. Оптимальна секреція цитокіну ІЛ-1 β вкрай необхідна для одужання пацієнтів як з бактеріальним, так і не бактеріальним остеомієлітом. Досліджуючи варіант С3954Т гена *IL1B* при

бактеріальному остеомієліті, ми підтвердили цей результат, з'ясувавши що серед обстежених нами пацієнтів значуще переважає частота виявлення мінорного генотипу 3954ТТ у загальній групі пацієнтів без ускладнень, а як відомо при цьому генотипі найбільша активність цитокіну IL-1 β та відповідно підвищене вироблення інших цитокінів. Окрім цього, ми виявили і статеві відмінності, аналізуючи розподіл генотипів *IL1B* серед чоловіків та жінок. У чоловіків частота розповсюдження генотипу 3954СС за геном *IL1B* була вірогідно підвищена саме за наявності ускладненого перебігу. 3954СТ генотип був асоційованим у чоловіків зі зниженням ризику розвитку як остеомієліту, так і його ускладнень. А у пацієток жіночої статі була виявлена асоціація 3954ТТ генотипу з неускладненим перебігом захворювання. Отже дійсно, сам розвиток остеомієліту та його рецидивуючий перебіг можуть бути наслідком дизрегуляції або виснаження запальної реакції чи процесу апоптозу внаслідок генетичних відмінностей між пацієнтами.

З іншого боку, визначений нами генетичний ефект може бути наслідком взаємодії генів господаря зі збудниками у інфекційному вогнищі чи у циркуляції, коли інтенсивніша продукція прозапального цитокіну чинить протективний ефект до прогресування захворювання та рецидиву. Іншим аспектом нашого дослідження було вивчення клінічних ефектів варіанта С108Т гена *PON1* на розвиток та перебіг досліджуваного захворювання. В результаті багатьох досліджень було показано, що при остеомієліті має місце посилення системного оксидативного стресу внаслідок дисбалансу між оксидантами та антиоксидантами у бік окислених форм і зростає пероксидація ліпідів, для дезактивації яких надзвичайно важлива фізіологічна експресія параоксонази. В результаті нашого дослідження було виявлено асоціацію генотипу 108ТТ гена *PON1* з підвищенням ризику розвитку остеомієліту. Ми не знайшли в літературі даних з аналогічних досліджень і тому не можемо порівняти отримані результати. Але дослідними групами було показано, що у пацієнтів з остеомієлітом наявне зниження активності сироваткової параоксонази та підвищення концентрації гідропероксидів ліпідів [21]. І ці дані опосередковано

підтверджуються нашими результатами, адже саме при генотипі 108ТТ гена *PON1* відмічаються більш низький рівень активності PON1. Знижений рівень активності ензима сприяє підвищенню ураження пацієнтів після операцій остеосинтезу продуктами оксидативного стресу при зростаючому впливі шкідливих чинників довкілля.

Таким чином, виявлена нами асоціація гомозиготного генотипу *108ТТ* за геном *PON* зі зростанням ризику остеомієліту у пацієнтів та асоціацію гомозиготного генотипу *3954ТТ* за геном *IL1B* зі зниженням ризику його ускладненого перебігу у загальній групі пацієнтів. Були встановлені гендерні відмінності у клінічних ефектах варіанта гена *IL1B*: у чоловіків частота розповсюдження генотипу *3954СС* була вірогідно підвищена за наявності ускладненого перебігу остеомієліту; генотип *3954СТ* був асоційованим зі зниженням ризику розвитку як остеомієліту, так і його ускладнень, а у жінок була виявлена асоціація *3954ТТ* з неускладненим перебігом захворювання. Отримані нами результати є перспективними для прогнозування ризику розвитку бактеріального остеомієліту та його ускладнень і розробки персоналізованих стратегій профілактики.

7.5 Система прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток

Для лікування пацієнтів після переломів довгих кісток використовується метод остеосинтезу, який дозволяє швидко і якісно відновити функцію кінцівки. Однак виникнення інфекційних ускладнень значно погіршує результати лікування. Однією з основних задач сучасної травматології та ортопедії є пошук прогностичних систем розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. Однією із задач нашого дослідження було створення основаної на достовірних дослідженнях системи прогнозування інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. Узагальнивши дослідження проведені у попередніх розділах, спираючись на вищенаведений аналіз прогностичних оцінок впливу досліджуваних клінічних параметрів на

інфекційних ускладнень, а також, керуючись проведеним генетичним тестуванням, нами була розроблена та апробована система прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток, яка наведена на рисунку 7.13.

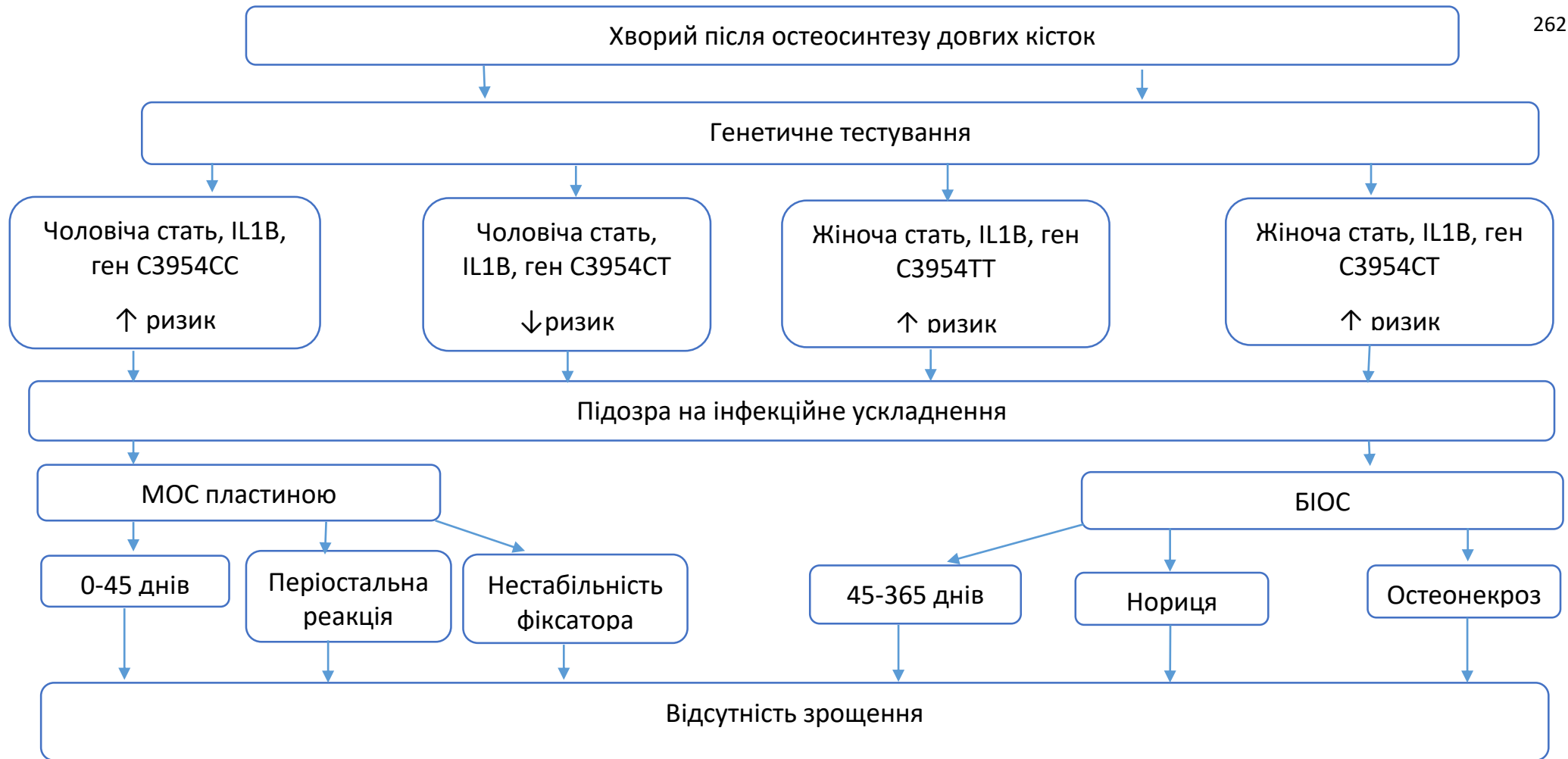


Рис 7.13. Система прогнозування можливого виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. Частина 1.

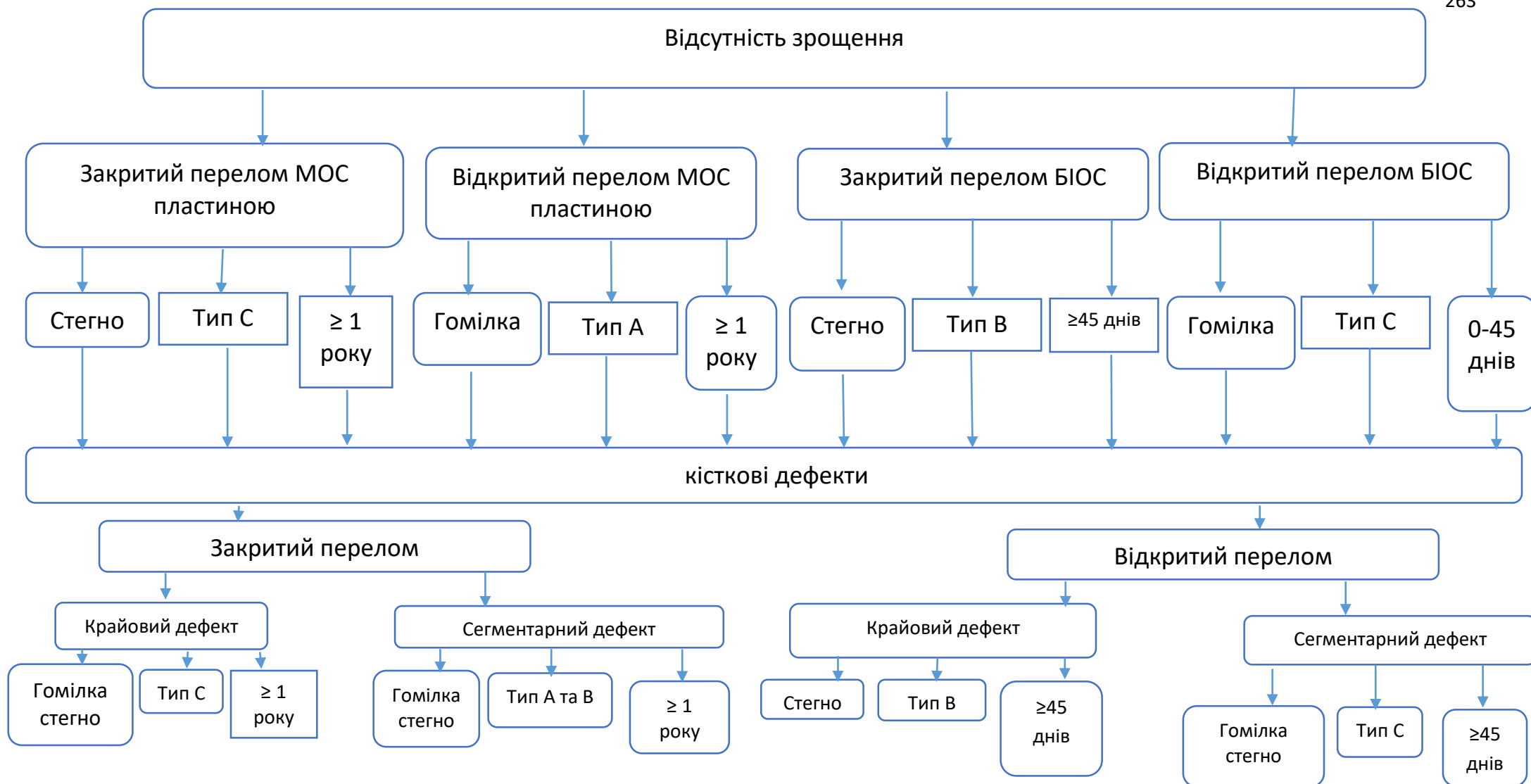


Рис 7.13. Система прогнозування можливого виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. Частина 2

Запропонована система прогнозування виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток була апробована у закладах охорони здоров'я України. За даними актів впровадження після використання запропонованої системи прогнозування, кількість інфекційних ускладнень зменшилась: у пацієнтів із закритими переломами після остеосинтезу пластиною на 6,3 %, із відкритими переломами на 7,3 %, із закритими переломами та БІОС на 7,7 %, а із відкритими переломами та БІОС на 6,5 %. Дана прогностична система може з успіхом використовуватись у роботі лікувальних закладів, що надають допомогу пацієнтам з травматологічною патологією.

РОЗДІЛ 8

УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) серед причин смерті у світовій популяції травматизм займає третє місце, поступаючись лише хворобам серцево-судинної системи та онкологічним захворюванням. Серед людей до 40 років травматизм як причина смерті займає перше місце. На сьогоднішній день у світі широко впроваджені сучасні методики остеосинтезу, що дають змогу значно скоротити терміни перебування хворого у стаціонарі, тривалість зрощення переломів і дали змогу забезпечити ранню функцію кінцівки. Залежно від ступеня тяжкості ушкоджень кінцівок і часу надання допомоги після травматичного впливу, виникнення гнійних ускладнень відзначається в 5,3–75,4 % випадків. Досить часто це закінчується розвитком остеомієліту від 3 до 24 % після відкритих переломів та до 8 % - після оперативного лікування закритих переломів із застосуванням імплантів. Рецидиви остеомієліту, які становлять 20 – 30 %, призводять до високої частоти вторинних ампутацій та функціональної неповноцінності кінцівки в 10,3–57 %. Більше 70 % хворих на остеомієліт на тривалий час стають непрацездатними, їм проводиться по 5-10 і більше разів оперативні втручання, майже 90 % пацієнтів згодом стають інвалідами.

Для виконання дослідження нами було проаналізовано більш ніж 4000 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що лікувались у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2012 по 2022 роки. Методом сліпої рандомізації нами було відібрано 423 пацієнти з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток, що відповідали вищенаведеним критеріям включення у дослідження. Чоловіків було 322 особи, що становило 76,1 % загального масиву, а жінок – 101 особа, що становило 23,9 %. Вік пацієнтів коливався від 18 до 78 років. Середній вік пацієнтів становив $41,1 \pm 14,4$ років. З

метою якісного аналізу фактичного матеріалу загальний масив дослідження був поділений на дві частини. Перша частина, яку ми назвали ретроспективний масив, включала в себе 207 випадки інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що становило 48,9 % загального масиву. Пацієнти ретроспективного масиву лікувались у відділі кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2012 по 2016 роки, до впровадження оригінального алгоритму лікування інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток та відповідали критеріям включення у масив дослідження на третьому та четвертому етапі. Друга частина загального масиву, яку ми назвали проспективна група, включала в себе 216 випадків інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток, що становило 51,1 % загального масиву. Пацієнти проспективного масиву лікувались у відділенні кістково-гнійної хірургії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» у період з 2017 по 2022 роки, після впровадження оригінального алгоритму лікування інфекційних ускладнень остеосинтезу довгих кісток і відповідали критеріям включення у масив дослідження на п'ятому, шостому та сьомому етапах наукового дослідження.

Проведений аналіз причин виникнення травми у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток продемонстрував, що серед пацієнтів після остеосинтезу пластиною основною причиною травми було ДТП, а серед пацієнтів після остеосинтезу БІОС – побутова травма. Військова травма була причиною пошкоджень удвічі частіше серед пацієнтів після остеосинтезу БІОС, а виробнича травма зустрічалась з однаковою частотою в обох групах спостереження.

Також, у багатьох пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною виявлявся високоенергетичний механізм травмування у вигляді прямого удару (44,6 % випадків), однак низькоенергетичні механізми, такі як падіння та стиснення, разом переважали в цій групі у 1,1 рази.

Серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями в результаті БІОС превалювали випадки низькоенергетичної травми, такі як: падіння і стиснення (59,3 %), що у 1,7 разів частіше ніж високоенергетичний механізм травми – прямий удар.

Серед проаналізованих факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів з остеосинтезом довгих кісток найчастіше виявлялись – «високоенергетична травма» (52,6 %), та «паління» (41,2 %), хоча при цьому превалювала група хворих з інфекцією після остеосинтезу переломів типу В (45,4 %). У пацієнтів після остеосинтезу пластинами, фактори ризику розвитку інфекційного процесу були аналогічними, виявленим у загальному масиві: «високоенергетична травма» (58,8 %), та «паління» (41,2 %) також при лікуванні переломів типу В (53,4 %). Серед пацієнтів після БІОС факторами ризику розвитку інфекційного процесу були «паління» (42,4 %) та «високоенергетична травма» (37,3 %) та, що цікаво, при лікуванні переломів типу А (64,4 %). У пацієнтів після остеосинтезу пластинами найвищі шанси розвитку інфекційного процесу мали пацієнти з «МОС проведеним протягом перших 12 годин після травми», «МОС після застосування апаратів зовнішньої фіксації ураженого сегменту», при переломах типу В та «цукровим діабетом», що було статистично достовірно ($p < 0,05$). У пацієнтів після БІОС достовірно доведений вплив на розвиток інфекційного процесу був виявлений лише у фактора ризику «поєднана травма» ($p < 0,05$), вплив інших факторів був недостовірним.

Проведений аналіз розподіл хворих за терміном виникнення інфекції в 1 групі після закритих переломів продемонстрував, що у пацієнтів після остеосинтезу закритих переломів великогомілкової кістки пластиною частота виникнення інфекційних ускладнень майже однакова у всі періоди спостереження, що вказує на те, що ризик виникнення інфекційних ускладнень є високим як у післяопераційному періоді, так і у пізні строки після оперативного лікування. Після остеосинтезу закритих переломів стегна найвища частота виникнення інфекційних ускладнень у період після 1 року (60,0 %), значно менше у ранньому післяопераційному періоді і майже у чотири рази менша у

терміни від сорока п'яти днів до одного року, після операції. Після остеосинтезу пластиною закритих переломів плечової кістки інфекційні ускладнення частіше виявлялись у ранньому післяопераційному періоді, а після переломів кісток передпліччя частота виникнення остеомієліту була майже однаковою як в ранні, так і пізні строки після оперативного лікування. Серед пацієнтів після остеосинтезу відкритих переломів великогомілкової кістки пластиною найвища частота інфекційних ускладнень спостерігалась в термін після 1 року, а у ранньому і пізньому періоді вони виявлялись майже з однаковою частотою. У пацієнтів з остеосинтезом відкритих переломів стегна інфекційні ускладнення частіше виявлялись в ранньому періоді, що було у 1,4 рази частіше ніж у пізньому періоді. Після відкритого перелому плечової кістки частота інфекційних ускладнень була вищою у пізні строки після операції, різниця між ними становила 1,7 разів. Відношення шансів виникнення інфекційних ускладнень у ранньому періоді серед пацієнтів першої групи вказало, що статистично вірогідними є підвищення шансів виникнення остеомієліту у пацієнтів з відкритими переломами великогомілкової кістки на 19 % та плечової кістки на 9 %. Інтегральний аналіз відношення шансів виникнення інфекційних ускладнень у пізньому періоді серед пацієнтів першої групи виявило, що статистично вірогідними є підвищення шансів виникнення остеомієліту у пацієнтів із відкритими переломами плечової кістки на OR 0,33 $p < 0,05$. Як показав інтегральний аналіз розподілу другої групи за ознакою відношення шансів у ранньому періоді (0-45 днів) після БІОС закритих переломів інфекційний процес найчастіше виявлявся у пацієнтів після остеосинтезу стегнової кістки. Відношення шансів OR у цьому періоді було 1,47 і знаходилося у межах поля вірогідності ($p < 0,05$). Також статистично достовірним було виявлене збільшення шансів на виникнення інфекційного процесу у пацієнтів із закритими переломами плечової кістки. Показник OR у цієї когорти пацієнтів становив 1,09. Наведений інтегральний аналіз розподілу другої групи за ознакою відношення шансів у пізньому періоді після остеосинтезу (46-365 днів) демонструє такі особливості розподілу. Так, у пацієнтів із закритими переломами

після БІОС найвищі шанси на виникнення інфекційного процесу спостерігались при ушкодженнях стегнової кістки. Шанси на виникнення інфекційного процесу у пацієнтів з такими травмами зростали у 2,4 рази.

Розподіл клініко-рентгенологічної характеристики пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток демонструє, що після МОС пластинами найчастіше були виявлені такі рентген ознаки, як периостит (22,0 %), остеосклероз (17,0 %) і резорбція навколо гвинтів і фіксатора по 13,7 % відповідно. У пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС найчастішими рентгенознаками були остеосклероз (22,9 %), остеонекроз (19,4 %) та нестабільність фіксатора з резорбцією кісткової тканини навколо (17,4 %). Аналіз даних біохімічного дослідження показав, що статистично доведеної різниці між групами спостереження виявлено не було.

Проведений аналіз рівня СРБ виявив, що у 94,2 % пацієнтів загального масиву відмічався підвищений рівень СРБ, з яких у 80,9 % спостерігались високі та надвисокі рівні СРБ. Аналіз морфологічних змін демонструє, що серед пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною було виявлено переважання менш зрілої грануляційної тканини (31,1 %), гнійне, фібринозно-гнійне, або гнійно-деструктивне запалення (25,7 %) та продуктивне високої активності запалення (13,5 %), а у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС було виявлено серозне або фібринозне запалення (32,2 %), продуктивне високої активності запалення (20,4 %) та переважання більш зрілої фіброзної тканини (16,9 %).

Мікробіологічне дослідження масиву спостереження показало, що кількість позитивних проб у загальному була вищою у пацієнтів після БІОС 91,2 % проти 74,4 % у пацієнтів після остеосинтезу пластиною. В обох групах спостереження у мікрофлорі висівів превалювали *S. aureus*, однак у першій групі незважаючи на більшу кількість висівів, наявність MR штамів була меншою. Тобто з патологічного матеріалу у хворих з інфекцією після БІОС частіше, ніж при відповідному матеріалі після застосованих пластин, можливо отримати

позитивний мікробіологічний результат, ще й зі збільшенням MR форм стафілококів, ентерококів, *P. aeruginosae* та інших ентеробактерій.

Загальні принципи лікування імплант асоційованої інфекції у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток включають радикальну обробку рани, обробку імплантатів, системну та місцеву антибіотикотерапію, реконструкцію дефектів кістки та м'яких тканин, функціональне відновлення. У нашому дослідженні процедура DAIR була проведена 27 пацієнтам загального масиву, що становило 13,0 % випадків. У першій групі пацієнтів з такою методикою лікування було 20, що становило 13,5 % випадків у групі. Серед пацієнтів другої групи ця лікувальна схема була проведена 7 пацієнтам, що відповідало 11,9 % випадків групи. Використання методики DAIR було ефективним у 19 випадках загального масиву, що становило 70,4 % випадків. Методика, що включала некректомію з видаленням нестабільного металофіксатора та імплантацією цементного намиста була виконана у 67 пацієнтів, що становило 31,0 % проспективного масиву. Серед пацієнтів першої групи ця методика використана у 48 випадках, що становило 31,4 % групи. У другій групі подібних пацієнтів було 19, що становило 30,1 % масиву групи. Позитивний результат методики був виявлений у 85,0 % випадків. Реконструкція кісткового дефекту критичного розміру в інфекційному процесі у кістках є дуже складною процедурою і може потребувати кількох складних операцій. Для заміщення сегментарних дефектів, ми використовували декілька методик керованого черезкісткового остеосинтезу за Ілізаровим. У нашому дослідженні під час використання техніки Masquelet ми використовували як зовнішній фіксатор для остеосинтезу, так і внутрішній імплант, перевагу віддали інтрамедулярним стрижням. Комбінація технології Masquelet і невідної кісткової пластики за Ілізаровим, на нашу думку, є перспективною і знижує терміни лікування та ризику рецидивів інфекційного процесу у віддаленому періоді спостережень. Даний метод має перспективу застосування при наявності остеомієлітичного вогнища, де передбачається сегментарний кістковий дефект і наявне вкорочення кінцівки. Ми застосували дану методику на гомілці, але ця технологія може бути використана на всіх

довгих кістках. На першому етапі лікування виконували радикальну сануючу обробку м'яких тканин та кісток у зоні дефекту. У міжуламковий діастаз імпантували поліметилметакрілатний цементний спейсер. Сформований спейсер мав аналогічний діаметр по відношенню до прилеглої кістки, і його обсяг відповідав міжуламковому діастазу. Спейсери формували циліндричної форми на величину міжуламкового діастазу величиною від 2 до 7 см ($4,4 \pm 1,5$ см) з додаванням гентаміцину або ванкоміцину. За нашого дизайну операції сегмент фіксували апаратом Ілізарова. Компонування апарату передбачала після виконання кортикотомій (остеотомій) кісткових уламків можливість транспорту кістки. За технологією Masquelet через 6-8 тижнів цементний спейсер видаляли, кістковий дефект заповнювали губчастим аутогрансплантатом, при дефіциті аутогенного пластичного матеріалу ми використовували додаткові імпантаційні матеріали (або трансплантати або трикальцій фосфат). При цьому весь період до пластики проводили дистракцію в апараті для подовження сегменту. Після закінчення дистракції сегмент фіксували за допомогою внутрішнього остеосинтезу пластиною чи БІОС, в одному випадку апарат зовнішньої фіксації залишили до «дозрівання» регенерату. Технологія комбінованого остеосинтезу (Masquelet + дистракційний остеосинтез за Ілізаровим) дозволила одночасно, за рахунок двох методик, замінити дефект кістки та подовжити втрачену за період лікування довжину кінцівки (сегменту). Рецидив інфекційного процесу після сануючого втручання при технології Masquelet залишає нам можливість повернутись до використання дистракційного остеосинтезу. У нашому дослідженні інтрамедулярні спейсери використовувались для підвищення ефективності локального антибактеріального впливу та попередження розвитку ускладнень після некретомії довгих кісток. Це дало змогу скоротити час хірургічного втручання, зменшити крововтрату, запобігти формуванню «залишкових порожнин», при необхідності утримує уламки кістки. Враховуючи вищенаведені дані нами було сформовано та запропоновано до використання уніфіковану протокольну схему лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих

кісток. Результати оцінювали як на основі об'єктивних (клінічна та рентгенографічна оцінка), так і суб'єктивних критеріїв (функція кінцівок і задоволеність пацієнта) за допомогою системи оцінки Paley et al., 1990, яка поєднує в собі радіологічні та функціональні результати в строгій системі оцінювання. Використання розробленого та впровадженого лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток дозволило покращити результати лікування у пацієнтів з даним ускладненнями після остеосинтезу пластиною на 10,3 %, а у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС на 12,4 %. Узагальнюючи вище викладене, варто зауважити, що реалізація лікувального алгоритму при виникненні інфекції після остеосинтезу довгих кісток довела ефективність, за рахунок, в основному, тяжких пошкоджень.

При аналізі клініко-лабораторної картини ми побачили, що значна кількість рецидивів захворювання була в групі з грам негативною мікрофлорою (полірезистентні форми синьогнійної палички та клебсіели). Переважно в цій групі ми більш ніж у половині випадків (66,7 %) проводили двічі, або навіть тричі, заміну локальної антибактеріальної терапії у вигляді намиста або цементного блока. В подальшому, при проведенні конверсії на занурювальний остеосинтез, ми в 37 % отримали рецидив інфекції, що відповідно призвело до видалення металофіксатора. Така ж ситуація спостерігалась і в анамнезі у хворих з грам негативною мікрофлорою лікованих в інших закладах. Виходячи з даних спостережень необхідно зауважити – хворі з полірезистентною грам негативною мікрофлорою після остеосинтезу кісток потребують окремої, більш ретельної діагностики та, відповідно, не можуть бути включені в загальний алгоритм дій. На наше переконання цій категорії необхідно проводити більш радикальний дебрідмент – застосування збільшених доз антибіотиків для локальної антибактеріальної терапії та, при проведенні конверсії методу, мінімум двічі замінювати спейсер. При проведенні дебрідмента та заміні спейсера необхідно брати тканини з багатьох локусів на бактеріологічне та морфологічне дослідження, оскільки біоплівка в цих випадках нагадує індуковану мембрану. У

більшості пацієнтів даної когорти та сумнівних ситуаціях конверсію з застосуванням внутрішніх фіксаторів варто уникнути. Навіть при переконанні в ерадикації збудника, як проміжне оперативне втручання, в даних випадках, ми рекомендуємо застосувати внутрішній остеосинтез з заміщенням дефекту цементом з антибіотиком, а наступним етапом (при безпечній клініко-лабораторній картині) виконати кісткову аутопластику.

В деяких випадках інфекцію області хірургічного втручання, при остеосинтезі кісток, можна було ліквідувати при сануючому втручанні з видаленням фіксатора, а у більшості пацієнтів в результаті лікування визначились прояви остеомієліту з відповідною симптоматикою та перебігом. Для подальшого прогнозу перебігу захворювання ми провели оцінку ризику, за досліджуваними ознаками розвитку остеомієліту. При МОС пластинами, визначено, що найвищий ризик мають хворі з наявністю наступних ознак – місцевий прояв у вигляді нориці, периостальна рентгенологічна реакція та ранні терміни виникнення інфекції. Оцінка ризику при БІОС, за досліджуваними ознаками, показала, що високий ризик виникнення остеомієліту після БІОС мають пацієнти як після остеосинтезу відкритих, так і закритих переломів, у яких інфекція виникла в період від 1,5 місяці до 1 року, з наявною норицею та проявами ССЗВ, рентгенологічно виявленими остенекрозом та періостальною реакцією.

В результаті досліджень перебігу інфекційного процесу ми визначили, що основними критеріями, які впливають на розвиток негативних результатів і значно збільшують тривалість лікування є відсутність зрощення перелому та наявність кісткових дефектів (які утворились на попередніх етапах лікування, або при сануючих втручаннях в клініці). Базуючись на отриманій інформації, нами проведено статистична оцінка залежності ускладненого перебігу після МОС, від окремих клінічних характеристик (локалізація і тип перелому, час розвитку інфекційного процесу після МОС, наявність резистентної мікрофлори). Проведено розрахунок відношення шансів частоти несприятливих результатів

при використанні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями для окремих клінічних підгруп.

Найбільш суттєво підвищує ризик незрощення закритого перелому при застосуванні пластин, у порівнянні з фіксацією стержнями, розвиток інфекції після МОС в період від 46 днів до 1 року (відношення шансів $OR=3,57$) та переломи типу В. Наявність резистентної мікрофлори статистично не вплинуло на ризик відсутності зрощення перелому. На розвиток незрощень при відкритих переломах, за всіма факторами, узагальнена прогностична оцінка знижується на 47,0 % ($OR=0,53$).

На розвиток дефекту кісткової тканини при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями суттєво вплинули, практично, всі клінічні дані, незалежно від локалізації та типу закритого перелому від 7,3 до 17,7 раз ($p<0,05$). Наявність резистентної мікрофлори при застосуванні пластин при закритих переломах відіграє дещо меншу роль, ніж при відкритих переломах, але також підвищує ризик формування дефекту кісткової тканини у 1,3 рази ($OR=1,3$).

При відкритих переломах результати аналізу свідчать, що більшість клінічних параметрів при застосуванні пластин у порівнянні з фіксацією стержнями статистично значимо підвищує ризик розвитку дефекту кісткової тканини ($OR>1$). Фіксація пластинами підвищує ризик формування дефекту кісткової тканини в середньому у 4,5 рази ($OR=4,5$). В тому числі при переломах типу В – у 17,3 рази ($OR=17,33$), при розвитку інфекції до 1 року у 24-40 разів ($OR=24,0 - 40,0$). А наявність резистентної мікрофлори при застосуванні пластин при відкритих переломах підвищує ризик формування дефекту кісткової тканини у 1,8 рази.

Ми провели поглиблений аналіз залежності розміру дефектів кісткової тканини від досліджуваних клінічних параметрів,

Ризик крайових дефектів при відкритих переломах за фіксації пластинами найбільш значимо ($p<0,05$) зростає при наявності таких параметрів: час після

МОС більше 1 року (OR=33,0), локалізація перелому – гомілка (OR=23,0) та тип перелому С (OR=25,0). Саме ці фактори були визначені нами як прогностичні фактори розвитку крайових дефектів у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після МОС закритих переломів.

Для ризику сегментарних дефектів при використанні пластин при лікуванні закритих переломів, більш значимими виявились параметри: розвиток інфекції більш ніж через 1 рік після МОС (OR=28,6), локалізація перелому – стегно (OR=6,22), тип перелому В (OR=20,7). Варто зауважити, що інші типи переломів також мали високі шанси на утворення сегментарного дефекту, перелом типу А (OR=17,42), а перелом типу С – (OR=9,0). Наявність резистентної мікрофлори в 1,27 – 1,35 рази підвищує ризик крайових та сегментарних дефектів, в цій групі, при фіксації пластинами.

Застосування пластин для фіксації відкритих переломів підвищує ризик формування дефектів кісткової тканини як крайових, так і сегментарних. Для ризику розвитку крайових дефектів при відкритих переломах найбільш значимими ($p < 0,05$) є наявність таких факторів як: розвиток інфекції від 45 днів до 1 року – OR=20,0, локалізація перелому – стегно (OR=15,75), тип перелому В (OR=11,27). Для ризику сегментарних дефектів після МОС відкритих переломів та використанні пластин найбільш значимими є аналогічні параметри. Наявність резистентної мікрофлори в рівній мірі підвищує ризик крайових та сегментарних дефектів при відкритих переломах і фіксації пластинами (OR=1.8).

Виявлена нами асоціація гомозиготного генотипу 108ТТ за геном PON зі зростанням ризику остеомієліту у пацієнтів та асоціацію гомозиготного генотипу 3954ТТ за геном IL1B зі зниженням ризику його ускладненого перебігу у загальній групі пацієнтів. Були встановлені гендерні відмінності у клінічних ефектах варіанта гена IL1B: у чоловіків частота розповсюдження генотипу 3954СС була вірогідно підвищена за наявності ускладненого перебігу остеомієліту; генотип 3954СТ був асоційованим зі зниженням ризику розвитку

як остеомієліту, так і його ускладнень, а у жінок була виявлена асоціація 3954ГТ з неускладненим перебігом захворювання.

Розроблена та впроваджена система прогнозування виникнення інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток дозволила на ранньому етапі профілакувати їх розвиток, що значно покращить результати лікування пацієнтів з переломами.

Таким чином, в даній главі окреслені основні теоретичні здобутки та результати проведених досліджень. Виявлені та статистично обгрунтовані факти мають вплив на розробку лікувальної програми і прогностичну систему. Представлені важливі узагальнення, які мають безпосереднє відношення до реалізації мети роботи.

ВИСНОВКИ

В роботі вирішена актуальна медико-соціальна проблема сьогодення з покращення результатів лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток кінцівок. Розроблена, науково обгрунтована та впроваджена уніфікована система лікування, а також запропонована схема прогнозування і зменшення впливу причинних факторів виникнення інфекційного процесу.

1. В результаті проведеного аналізу травмогенезу встановлено, що інфекційні ускладнення після синтезу уламків кісток пластиною виникали переважно при високоенергетичній травмі; при цьому дорожньо-транспортні пошкодження мали місце у 58,8 % пацієнтів, саме у 44,6 % випадків механізмом травмування був прямий удар. Натомість, після остеосинтезу БІОС інфекційні ускладнення мали місце у пацієнтів з низькоенергетичним механізмом травмування, при цьому переважала побутова травма (42,4 %) та падіння з висоти власного росту (59,3 %).

2. При аналізі основних виділених нами факторів ризику розвитку інфекційних ускладнень (всього 14) найбільш значимими були як при остеосинтезі пластинами, так і відповідно при БІОС: «високоенергетична травма» (58,8%-37,3%) та фактор «паління» (42,1 %-42,4 %). Достовірно прогностичний вплив ($p < 0,05$) на розвиток інфекції у пацієнтів після остеосинтезу пластиною мали: «МОС протягом перших 12 годин після перелому» - ризик вищий ніж після БІОС у 25,26 разів, «МОС після попереднього ЧКО відповідного сегменту кінцівки» - у 5 разів, «тип перелому В» - у 3,37 разів та «цукровий діабет» - у 1,79 разів. У пацієнтів після БІОС достовірно доведений вплив на розвиток інфекційного процесу був виявлений лише у фактора ризику «поєднана травма».

Немаловажні факти виявлені нами в результаті ретроспективного аналізу рентгенограм досліджуваних хворих: остеосинтез пластинами у 27,6 % пацієнтів був первинно нестабільним; окрім того, у 19,0 % обстежених виявлені тактичні й технічні помилки – неадекватно підібраний фіксатор, порушення вісі кінцівки,

злам фіксуєчих елементів тощо. Блокуючий інтрамедулярний остеосинтез у кожного п'ятого пацієнта (21,4 %) був виконаний із помилками – невідповідність діаметра та/або довжини фіксатора, складнощі з дистальним блокуванням, злам або міграція блокуючих гвинтів та інші.

3. В результаті проведеного аналізу клініко-нозологічних даних встановлено, що інфекційні ускладнення після остеосинтезу пластинами виникають частіше при переломах типу В у середній третині: плечової кістки (71,5 %), променевої та ліктьової кісток (62,5 %), діафізарній частині великогомілкової (55,0 %) та стегнової (32,8 %) кісток. Переломи проксимального відділу стегна ускладнювались інфекцією у 38,5 % випадків остеосинтезу пластинами, а дистального – 28,8 %, також із переважанням переломів типу В.

Інфекційні ускладнення після БІОС стегнової кістки переважно локалізувались у діафізі стегнової кістки (82,3 %), а також у проксимальному відділі стегна (17,7 %).

Прогностична оцінка виникнення інфекційних ускладнень свідчить про їх найбільшу ймовірність у пацієнтів з переломами середньої третини плечової кістки типу В після МОС пластиною та з переломами середньої третини великогомілкової кістки (також типу В) після БІОС.

4. При аналізі рентгенологічних змін у пацієнтів з ускладненнями МОС виявлено, що найбільш частими рентгенознаками інфекційного процесу після остеосинтезу пластиною були периостит (24,7 %), нестабільність або резорбція навколо гвинтів (17,4 %) та остеосклероз (14,5 %), а після БІОС – остеосклероз (22,9 %) та остеонекроз (19,4 %) в ділянці блокуючих гвинтів та нестабільність фіксатора (17,4 %). В 19,9 % пацієнтів рентгенологічних змін навколо фіксатора (навіть при тривалому існуванні інфекційного процесу) не було. В роботі визначено значимі клініко-рентгенологічні критерії, які свідчать про розвиток остеомієлітичного процесу (незалежно від типу остеосинтезу): «функціонування нориці», «наявність периоститу та остеонекрозу за рентгенологічними даними», «нестабільність або резорбція навколо фіксатора» та «МОС після відкритого

перелому». При відсутності переконливих вищезазначених даних про остеомієлітичний процес, інфекція області хірургічного втручання може тривалий час не призводити до клініко-рентгенологічних змін, що дає змогу застосувати альтернативний варіант лікування.

5. За даними дослідження біохімічних показників у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток виявлено зростання активності колагенази на 113%. Концентрація вільної фракції гідроксипроліну та глікозаміногліканів була вища на 50% і 58% відповідно від нормального рівня. У 94,2% пацієнтів загального масиву спостерігали підвищений рівень СРБ, з яких у 80,9% він був високий та надвисокий. Нормальні та субнормальні рівні СРБ були більш характерні для пацієнтів після БІОС (27,0% проти 16,9%), середні рівні до 30 мг/мл в обох групах зустрічались приблизно однаково, високі та вкрай високі його концентрації, частіше виявлялись у пацієнтів після остеосинтезу пластиною. Це свідчить про те, що у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток при виникненні запального процесу активізуються деструктивні процеси у кістковій тканині.

6. У хворих з ІОХВ після остеосинтезу уламків довгих кісток нижніх кінцівок спостерігається порушення функцій клітинного та гуморального імунітету, які є ознакою розвитку вторинного комбінованого імунодефіцитного стану I-II ступеня недостатності, з дисбалансом та дисфункцією клітинних і гуморальних факторів захисту, що веде до порушення умов регенерації кісткової тканини. Найбільші відхилення в імунограмі мають місце у хворих з посттравматичною формою остеомієліту і локалізацією гнійного осередку в стегновій кістці. Такі випадки потребують проведення імуномодельючої терапії у поєднанні з дезінтоксикаційною терапією. В прогностичному плані перспективним є визначення загальної кількості Т-лімфоцитів, їх регуляторних субпопуляцій та рівнів імуноглобулінів. Одночасне зменшення Т-лімфоцитів (СВ3+) , Т-хелперів (СВ4+) і коливань кількості імуноглобулінів М та G на фоні збільшення супресивної активності СВ8+-лімфоцитів є небезпечним для виникнення рецидиву гнійно-запального процесу або порушення темпів репаративного

остеогенезу. Визначення в динаміці кількості регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів, рівнів імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів є варіантом лабораторного критерію контролю за інфекційним процесом. Моніторинг імунологічних показників дозволяє діагностувати синдром вторинної імунної недостатності та виявляти його динаміку, а також, дозволяє оцінити ефективність лікування.

7. В результаті аналізу гістоморфологічних змін у пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу довгих кісток встановлено дві основні форми внутрішньокісткових запальних осередків. Деструктивна, або макро-абсцедивна форма – майже завжди характеризується наявністю порожнини деструкції різного розміру та конфігурації й високоактивним ексудативним або продуктивним запаленням, що характерно для пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною. Фіброзивна або фіброзивно-остеосклерозивна форма, за якої порожнина деструкції та ексудативне запалення відсутні, а в кістці переважає продуктивно-інфільтративне запалення фіброзної та грануляційної тканини, що характерно для пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС.

8. При мікробіологічному дослідженні всього масиву клінічних спостережень виявлена суттєво вища (91,2 %) кількість позитивних проб у пацієнтів після БІОС у порівнянні з пацієнтами після остеосинтезу пластиною (74,4 %). Закономірно, що в обох групах спостереження у мікрофлорі висівів превалював *S. aureus* (68,9%-55,9%), однак у першій групі, незважаючи на більшу кількість висівів, наявність MR-штамів була меншою. Оцінюючи видовий склад мікрофлори залежно від локалізації та виду остеосинтезу було відмічено, що на верхній кінцівці збільшена кількість грамнегативних бактерій (18,7 % хворих), в порівнянні з іншими локалізаціями (15,0 %) та зменшена кількість MRSA. При застосуванні БІОС кількість MRSA за весь період спостереження була більшою, ніж при застосуванні пластин (23,5 % проти 12,5 %), *P.aeruginosae* (25,0 % проти 9,8 %) та незначно більше – ентеробактерій (14,6 % проти 11,0 %). Збільшена кількість резистентних мікроорганізмів у групі з ускладненнями після БІОС

пояснюється превалюванням хворих з наслідками відкритої травми внаслідок військових дій. На великій кількості спостережень доведена цінність серологічних досліджень, важливих для уточнення етіології патологічного процесу, особливо стрептококового генезу та підтвердження етіологічної ролі грамнегативних бактерій.

9. Проведений аналіз генетичних особливостей пацієнтів з інфекційними ускладненнями остеосинтезу вказав, що виявлена асоціація гомозиготного генотипу 108ТТ за геном PON зі зростанням ризику остеомієліту у пацієнтів та асоціацію гомозиготного генотипу 3954ТТ за геном IL1B зі зниженням ризику його ускладненого перебігу у загальній групі пацієнтів. Були встановлені гендерні відмінності у клінічних ефектах варіанта гена IL1B: у чоловіків частота розповсюдження генотипу 3954СС була вірогідно підвищена за наявності ускладненого перебігу остеомієліту; генотип 3954СТ був асоційованим зі зниженням ризику розвитку як остеомієліту, так і його ускладнень, а у жінок була виявлена асоціація 3954ТТ з неускладненим перебігом захворювання. Отримані нами результати є перспективними для прогнозування ризику розвитку остеомієліту та його ускладнень і розробки персоналізованих стратегій профілактики.

10. На основі аналізу та оцінки основних важливих факторів розвитку і перебігу інфекційного процесу в кістках після остеосинтезу уламків кісток із застосуванням накісткових та внутрішньокісткових фіксаторів нами обгрунтована, розроблена та впроваджена алгоритмізована система лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів. При цьому лікувальні заходи передбачають диференційований підхід до застосування сучасних хірургічних технологій (лікування ранового процесу, досягнення консолідації уламків, заміщення крайових та критичних кісткових дефектів), а також заходів консервативної терапії із застосуванням як системної, так і локальної антибактеріальної терапії, методів корекції порушених гомеостатичних функцій організму пацієнтів та інших лікувальних заходів як при ранніх, так і пізніх проявах інфекції або рецидивах процесу. Запропонований і впроваджений комплекс заходів у роботу

спеціалізованого відділення інфекції кісток та суглобів дав змогу покращити результати лікування пацієнтів з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу пластиною на 10,3 %, а пацієнтів з інфекційними ускладненнями після БІОС – на 12,4 %.

11. На основі вивчення факторів ризику та клініко-лабораторних даних розроблена система прогнозування вірогідності виникнення інфекційних ускладнень у пацієнтів після остеосинтезу довгих кісток. Адекватна оцінка вірогідностей та проведення необхідних лікувально-профілактичних заходів при лікуванні переломів кісток може з успіхом використовуватись у роботі лікувальних закладів травматологічного профілю, що суттєво зменшить кількість ускладнень, в першу чергу – інфекційних.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анкин НЛ, Анкин ЛН. Особенности лечения огнестрельных переломов конечностей. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2015;4:9-13.
2. Бець ІГ, Логвін АВ, Малясов ОГ. Гнійно-септичні ускладнення хірургічного лікування метаепіфізарних переломів довгих кісток. Ортопедия, травматология и протезирование. 2017;4:62-66. doi:10.15674/0030-59872017462-66
3. Бець ІГ. Дискусійні питання хірургічного лікування переломів pilon. Травма. 2018;19(4):65-71. doi: 10.22141/1608-1706.4.19.2018.142107
4. Бець ІГ, Карпінський МЮ. Аналіз напружень та відносних деформацій стегнової кістки в умовах накісткової та позавогнищевої фіксації. Травма. 2020;21(1):64-74. doi: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197799.
5. Бідненко СІ, Лютко ОБ. Біоплівкова інфекція, сучасний стан проблеми в аспекті травматології та ортопедії (огляд літератури). Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2012;2:68-73.
6. Бодня АІ, Сердюк ВВ, Гай ЛА. Ошибки и осложнения при оперативном лечении диафизарных переломов костей предплечья. Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України; Київ 5-7 жовтня 2016. Київ; 2016:184-185.
7. Борзих НО, Страфун СС, Савосько СІ, Макаренко ОМ, Лакша АА. Ультраструктурні зміни кісткової тканини при вогнепальній травмі на основі результатів скануючої електронної мікроскопії. Морфологія. 2018; 12(1):7-13.
8. Бур'янов ОА, Ярмолюк ЮА, Деркач СО, Грицай МП, Клапчук ЮВ, Лось ДВ, Омельченко ТМ, Колов ГБ. Критерії прогнозування ризиків у разі заміни зовнішнього фіксатора на внутрішній під час лікування вогнепальних переломів кінцівок. Ортопедия, травматология та протезування. 2023;1:5-9. <http://otp-journal.com./article/view/276526/271457>
9. Бур'янов ОА, Дубров ОА, Лянскорунський ВМ. Лікувальна тактика у пацієнтів з тяжкою поєднаною травмою з множинними переломи довгих

- кісток кінцівок (огляд літератури). Літопис травматології. 2016;1-2:199-204.
10. Бур'янов ОА, Грицай МП, Омельченко ТМ, та ін. Вибір антибактеріальної терапії у пацієнтів з відкритими та вогнепальними пошкодженнями кінцівок та їх ускладненням. Літопис травматології та ортопедії. 2017;35-36(1-2):113-118.
 11. Васюк ВЛ, Брагарь ОА, Яким'юк ДІ, Зінченко АТ. Аналіз ускладнень хірургічного лікування переломів плечової кістки з використанням блокованого та неблокованого інтрамедулярного остеосинтезу. Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України. Київ 5-7 жовтня 2016. Київ; 2016:150-151.
 12. Велигоцкий НН, Трушин АС, Шептуха АА, Бугаков ИЕ, Сероштанов АИ. Оценка метаболических изменений при гнойно-некротических поражениях мягких тканей, обусловленных остеомиелитом. Харківська хірургічна школа. 2016;3:62-64.
 13. Воєнно-польова хірургія; за ред. Я.Л. Заруцького, В.Я. Білого. Київ; 2018. 552 с.
 14. Герасименко СІ, Полулях МВ, Байчук БП. Прогнозування посттравматичних ускладнень та визначення оптимальних строків проведення остеосинтезу у постраждалих з політравмою. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2015;1:13-18.
 15. Годлевський АІ, Саволук СІ. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих. Вінниця. 2015. 263 с.
 16. Григоровський ВВ, Грицай МП, Колов ГБ, Цокало ВМ, Григоровська АВ. Морфологічні показники стану капсули фіксаторів та прилеглих тканин за інфекційно-запальним ускладнень остеосинтезу довгих кісток, частота їх трапляння та кореляційні залежності. Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України. Київ 5-7 жовтня 2016. Київ;2016:231-232.

17. Григоровський ВВ, Грицай МП, Цокало ВМ, Колов ГБ, Григоровська АВ. Гістопатологія тканин гомілки та клініко-морфологічні залежності у хворих на травматичний остеомієліт із трофічними розладами. Ортопедія травматологія та протезування. 2020;1:54-65.
18. Григоровський ВВ, Грицай МП, Колов ГБ, Цокало ВМ, Григоровська АВ. Морфологічні показники стану тканин, прилеглих до металевих пластин, за інфекційних ускладнень остеосинтезу, частота виникнення та кореляційні залежності. Вісник ортопедії, травматології та протезування 2016;2(89):17-24.
19. Грицай МП, Ліненко ОМ, Гордій АС. Помилки та ускладнення черезкісткового остеосинтезу в лікуванні постостеомієлітичних сегментарних дефектів великогомілкової кістки. Літопис травматології та ортопедії. 2012;1-2:17-21.
20. Грицай МП, Колов ГБ. Клінічні аспекти біоплівкової інфекції в травматології та ортопедії. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). Літопис травматології та ортопедії. 2013;1-2:173-178.
21. Грицай МП, Колов ГБ. Імплант-асоційована інфекція в ортопедо-травматологічній практиці. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів травматологів України. Івано-Франківськ 9-11 жовтня 2019. Івано-Франківськ; 2019:244.
22. Грицай МП, Колов ГБ, Ліненко ОМ, Цокало ВМ, Гордій АС, Сабалош ВІ. Лікування інфекційних ускладнень після остеосинтезу довгих кісток нижньої кінцівки. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів травматологів України. Івано-Франківськ 9-11 жовтня 2019. Івано-Франківськ; 2019:246.
23. Гур'єв СО, Танасієнко ПВ, Соловійов ОС. Інфекційні ускладнення травматичного процесу у постраждалих з полісистемними пошкодженнями. Вінниця; 2015. 298 с.

24. Гур'єв СО, Танасієнко ПВ, Марцинковський ІП. Вакуум-активна терапія у комплексному лікуванні постраждалих із вогнепальними пораненнями. Травма. 2017;5(18):83-87.
25. Гур'єв СО, Танасієнко ПВ, Ковалишин ІВ. Активна хірургічна тактика гнійних ускладнень після остеосинтезу стегна у постраждалих з політравмою. Екстрена медицина від науки до практики. 2018;4:12-20.
26. Гур'єв СО, Танасієнко ПВ, Філь АЮ, Ковалишин ІВ. Оцінка ефективності різних схем антибіотикотерапії у постраждалих з інфекційними ускладненнями політравми в результаті ДТП. Літопис травматології та ортопедії. 2018;1-2:53-58.
27. Гур'єв СО, Танасієнко ПВ, Ковалишин ІВ. Використання VAC-терапії у постраждалих з інфекційними ускладненнями після остеосинтезу стегна при політравмі. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів травматологів України. Івано-Франківськ 9-11 жовтня 2019. Івано-Франківськ; 2019:238.
28. Дехтяренко НО, Грицай МП, Колов ГБ, Печерський АГ. Імунологічні аспекти інфекційних ускладнень у хворих після остеосинтезу довгих кісток. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2016;1:15-20.
29. Дехтяренко НО, Грицай МП, Цокало ВМ. Динаміка імунологічних показників у хворих із посттравматичним остеомієлітом та трофічними розладами тканин гомілки Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2020;4:21-27. DOI.ORG/10.37647/0132-2486-2020-107-4-21-27
30. Дігтяр ВА, Карпінський МЮ, Карпінська ОД. Експериментальне дослідження міцності кісткового цементу залежно від вмісту антибіотика. Травма. 2019;20(1):79-83. DOI: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158674
31. Дубров С, Сорокіна О, Дуброва К, Славута Г. Актуальність проблеми сепсису у світі та в Україні. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 2017;4(67):32-35.

32. Дудко ОГ, Зінченко АТ, Олексюк ІС, Сорочан ОМ, Білов МЄ, Шайко-Шайковський ОГ. Порівняльний біомеханічний аналіз накісткових фіксаторів для остеосинтезу переломів довгих кісток. Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України. Київ 5-7 жовтня 2016. Київ;2016:240-241.
33. Золотухин СЕ, Битюков ДС, Шпаченко НН. Особенности развития бактериемии и сепсиса при гнойно-воспалительных осложнениях травматической болезни. Травма.2011;12(3):40-44.
34. Йовенко ІА, Криштофор ДА, Кобеляцкий ЮЮ, и др. Бактериальный контроль при тяжелой огнестрельной травме. Медицина неотложных состояний. 2015;2(65):171-175.
35. Калашніков АВ, Малик ВД, Калашніков ОВ. Ефективність впровадження нових технологій у профілактиці гнійних інфекцій повторних оперативних втручань при ускладненнях переломів проксимального відділу стегнової кістки хворих. Запорізький медичний журнал. 2016;3:76-80. DOI: 10.14739/2310-1210.2016.3.76992
36. Калашніков АВ, Калашніков ОВ, Ставінський ЮО, Літун ЮМ, Ходаковський ЮВ. Ефективність використання препарату “Декасан” для профілактики післяопераційних ускладнень після великих операцій на кістках. Journal of PERIOPERATIVE MEDICINE. 2021;4(2):33-35. DOI: 0.31636/prmd.v4i2.5
37. Климовицький ВГ, Рушай АК, Мартинчук ОО. Тактика лікування постраждалих з септичними незрощеннями великогомілкової кістки після переломів з використанням оціночних шкал. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів травматологів України. Івано-Франківськ 9-11 жовтня 2019. Івано-Франківськ;2019:254-255.
38. Колов ГБ, Грицай МП, Лютко ОБ, Ліненко ОМ, Цокало ВМ, Гордій АС, та ін. Клініко-лабораторні залежності перебігу інфекційного процесу у хворих з інфекцією після остеосинтезу довгих кісток. Збірник наукових

- праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України. Київ 5-7 жовтня 2016. Київ;2016:391-392.
- 39.Колов ГБ, Грицай МП. Фактори ризику інфекційних ускладнень після остеосинтезу переломів довгих кісток кінцівок. Літопис травматології та ортопедії. 2018;1-2:105-111.
- 40.Кондратюк ВМ. Характеристика антибіотикорезистентності мікрофлори бойових (вогнепальних та мінно-вибухових) ран кінцівок. Клінічна хірургія. 2016;4:50-53.
- 41.Корж МО, Філіпенко ВА, Поплавська КС, Ашукіна НО. Матеріали на основі трикальційфосфату для заміщення дефектів кісток (огляд літератури). Ортопедия, травматология и протезирование. 2021;2:100-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720212100-107>
- 42.Кравчун ПГ, Корж МО, Дунаєва ІП, Леонт'єва ФС, Гусаков ІВ, та ін. Імунологічні аспекти обміну вуглеводів та ліпідів у хворих з перипротезною інфекцією та остеомієлітом. Імунозалежна патологія людини. 2020;1-2:8-15. DOI 10.31640/JVD.1-2.2020(2)
- 43.Кривенко СМ, Бодня ОІ. Посттравматичний остеомієліт як ускладнення множинних переломів кісток кінцівок. Літопис травматології та ортопедії. 2013;1-2:287-287.
- 44.Кузь УВ. Особливості біохімічних змін при множинній скелетній травмі та при інтрамедулярному остеосинтезі в динаміці. Матеріали 88-ї науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині»; 28-30 березня 2019; Івано-Франківськ. Івано - Франківськ: ДВНЗ «ІФНМУ»; 2019:95-95.
- 45.Лапшин ДВ. Обґрунтування тактики вибору при лікуванні множинних та поєднаних переломів довгих кісток в залежності від тяжкості травми та стану постраждалих. ScienceRise: Medical Science. 2016;10:20-27.
46. Ліненко ОМ, Грицай МП, Цокало ВМ, Колов ГБ, Гордій АС, Сабаш ВІ. Керований черезкістковий остеосинтез в лікуванні хворих на післятравматичний остеомієліт великогомілкової кістки. Збірник наукових

праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України. Київ 5-7 жовтня 2016. Київ; 2016:390-391.

47. Литвишко ВА. Лечение диафизарных переломов бедренной кости аппаратами внешней фиксации. Ортопедия, травматология и протезирование. 2014;2:16-22.
48. Лоскутов АЕ, Богуславский АС, Доманский АН, Жердев ИИ. Ошибки и осложнения при остеосинтезе длинных костей. Проблемы травматології та остеосинтезу. 2015;1:61-63.
49. Лоскутов ОЄ, Дігтяр АВ, Губарик ОВ. Експериментальне дослідження антимікробної активності антисептиків місцевої дії. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів травматологів України. Івано-Франківськ 9-11 жовтня 2019. Івано-Франківськ; 2019:182-183.
50. Лютко ОБ, Бідненко СІ. Мікрофлора виділень у хворих із ураженням кісток нижньої та верхньої кінцівок за різних способів остеосинтезу. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2015;4:195-199.
51. Лютко ОБ, Бідненко СІ, Сергієнко РО. Оцінка нового лабораторного маркера інфікування суглобової порожнини в комплексній діагностиці ортопедичних ускладнень. Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України. Київ 5-7 жовтня 2016. Київ;2016:397-398.
52. Лютко ОБ, Колов ГБ, Мітякіна ЮО. Визначення спрямованості антибактеріальної терапії в комплексному лікуванні хворих з інфекційними ускладненнями остеосинтезу. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2017;1-2:25-36.
53. Лютко ОБ, Колов ГБ, Печерський АГ. Мікробіологічні особливості перебігу інфекційного процесу після остеосинтезу у людей похилого віку. Літопис травматології та ортопедії. 2017;1-2:58-62.
54. Лянскорунський ВМ, Дубров СО, Бур'янов ОА, Мясніков ДВ. Вплив вибору тактики лікування пацієнтів з політравмою та множинними переломами довгих кісток нижніх кінцівок на розвиток ускладнень. Біль,

- знеболення та інтенсивна терапія. 2020;2(91):76-86. DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(91\).2020.205603](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(91).2020.205603)
- 55.Магомедов С, Полищук ЛВ, Кузуб ТА, Колов ГБ, Гордий АС. Метаболизм соединительной ткани у больных с гнойными осложнениями после остеосинтеза отломков длинных костей. Травма.2016;1(17):111-115.
- 56.Магомедов С, Кравченко ОМ, Колов ГБ, Шевчук АВ. Прокальцитонін як біохімічний маркер при діагностиці запальних процесів (огляд літератури). Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2018;1:63-67. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Votip_2018_1_12
- 57.Магомедов С, Грицай НП, Цокало ВН, Полищук ЛВ, Колов ГБ, Кузуб ТА. Выраженность биохимических изменений сыворотки крови в зависимости от степени трофических нарушений у больных посттравматическим остеомиелитом голени. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2019;4:24-31.
- 58.Магомедов ОМ, Грицай МП, Цокало ВМ, Поліщук ЛВ, Колов ГБ, Кузуб ТА. Метаболічні зміни у хворих хронічним посттравматичним остеомиєлітом великогомілкової кістки в залежності від ступеню вираженості трофічних порушень в тканинах гомілки. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів травматологів України. Івано-Франківськ 9-11 жовтня 2019. Івано-Франківськ;2019:191-192.
- 59.Магомедов С, Поляченко ЮВ, Грицай МП, Літовка ІГ. Визначення гострофазних білків і прокальцитоніну за умов моделювання інфекційного артрити. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2022;3(114):32-39.
- 60.Мансиров АБ, Литовченко ВО, Гарячий ЄВ. Ускладнення інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу кісток кінцівок та шляхи їх попередження. Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2020;2: 35-42. DOI: 10.37647/0132-2486-2020-105-2-35-42

61. Морозенко ДВ, Леонтьєва ФС. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у клінічній та експериментальній медицині. Молодий вчений. 2016;2(29):168-172.
62. Науменко ЛЮ, Горегляд АМ, Кострица КЮ, Мамет'єв АА. Применение ВАК-терапии в лечении открытых полиструктурных повреждений конечности. Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України. Київ 5-7 жовтня 2016. Київ;2016:43-43.
63. Пелипенко ОВ, Ковальов ОС. Аналіз причин механічних ускладнень після остеосинтезу кінцівок. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2020;1(19):47-59.
64. Рушай АК, Климовицький ВГ, Мартинчук ОО. Комплексний підхід при лікуванні хворих з незрощеннями великогомілкової кістки. Збірник наукових праць XVIII з'їзду ортопедів травматологів України. Івано-Франківськ 9-11 жовтня 2019. Івано-Франківськ; 2019:245-245.
65. Рушай АК, Лісайчук ЮС, Мартинчук ОО, Байда МВ. Білокальний остеосинтез великогомілкової кістки кільцевими фіксаторами в лікуванні незрощень. Травма. 2020;21(6):41-45. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.6.21.2020.223887>
66. Сидорчук РІ, Павлович КВ, Плегуша ОМ. Динаміка змін інтегральних індексів неспецифічної резистентності та імунної реактивності при гнійно-деструктивних процесах нижніх кінцівок. Клінічна та експериментальна патологія. 2011;Ч.1,Х(2):36-37.
67. Соловйов ОС, Танасієнко ПВ, Цвях АІ. Генералізовані інфекційні ускладнення у постраждалих з полі травмою. Шпитальна хірургія. 2013;4(61):58-61.
68. Соловйов ОС, Шкатула ЮВ. Фактор некрозу пухлин (ФНП- α) як маркер ранньої діагностики інфекційних ускладнень і ВІЛ-інфікованих постраждалих з політравмою. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015;2(19):440-443.

69. Соловйов Ю, Рушай АК. Профілактика інфекції області хірургічного втручання в травматології та ортопедії. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2019;1-2(15-16):56-57.
70. Страфун СС, Борзих НО, Лакша АА, Борзих ОВ, Шипунов ВГ, Ярмолюк ОЮ. Структура та ступінь тяжкості бойових травм верхніх кінцівок. Літопис травматології та ортопедії. 2016;1-2(33-34):111–115.
71. Страфун СС, Борзих НО, Ярмолюк ЮО, Шипунов ВГ, Лакша АА, Безуглий АА. Застосування методу керованого негативного тиску в комплексі лікування постраждалих з вогнепальними ранами кінцівок. Клінічна хірургія. 2017;7(903):45–47.
72. Страфун СС, Борзих НО, Борзих ОВ, Лакша АА. Тактика надання хірургічної допомоги пораненим з вогнепальними поліструктурними ушкодженнями плеча. Одеський медичний журнал. 2017;6(164):10–15.
73. Танасієнко П, Ковалишин І. Рання діагностика інфекційних ускладнень у постраждалих з політравмою в результаті ДТП. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екстрена медична допомога. Діяльність служби медицини катастроф у зоні АТО»; Суми 31 травня 2017 року. Суми; 2017:23-25.
74. Труфанов П. Помилки та ускладнення при оперативному лікуванні переломів тазу. Сучасні медичні технології. 2022;2:36-40. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(53\).2022.7](https://doi.org/10.34287/MMT.2(53).2022.7)
75. Цвях АІ, Гур'єв СО, Соловйов ОС. Цитокіновий профіль як діагностичний маркер перебігу травматичного процесу при пошкодженні опорно-рухового апарату у постраждалих з політравмою. Матеріали II з'їзду асоціації травматології та остеосинтезу. Проблеми травматології та остеосинтезу. 2015;1(1)5:80-80.
76. Цокало ВМ, Грицай МП, Ліненко ОМ, Колов ГБ, Гордій АС. Септичні ускладнення після остеосинтезу кісток гомілки: діагностика та підходи до лікування. Збірник наукових праць XVII з'їзду ортопедів травматологів України; Київ 5-7 жовтня 2016. Київ; 2016:403-404.

77. Чіп ЄЕ, Калашніков АВ. Лікування відкритого вогнепального перелому проксимального відділу великогомілкової кістки (клінічний випадок). Проблеми травматології та остеосинтезу. 2019;1-2(15-16):59-73. Режим доступу: [https://tf-g.com.ua/info/articles/n-1-2-\(15-16\)-2019/likuvannya-vidkritogo-vognepalnogo-perelomu-proksimalnogo-viddiluv-velikogomilkovoj-kistki-\(klinichnij-vipadok\).html](https://tf-g.com.ua/info/articles/n-1-2-(15-16)-2019/likuvannya-vidkritogo-vognepalnogo-perelomu-proksimalnogo-viddiluv-velikogomilkovoj-kistki-(klinichnij-vipadok).html)
78. Чорний ВМ, Поліщук НМ., Камишний ОМ, Головаха МЛ. Результати вивчення *in vitro* антибактеріальної активності модифікованого магнієвого сплаву щодо тест-штамів *E. coli* та *P. Aeruginosa*. Патологія. 2018;3:337–340.
79. Чорний ВМ. Антибактеріальні властивості модифікованого магнієвого сплаву по відношенню до клінічних штамів неферментуючих грамнегативних мікроорганізмів *in vitro*. Ортопедия, травматология и протезирование. 2019;3(616):60–63.
80. Чуркина ЛН, Авдеева ЛВ, Лютко ОБ, Озерянская НМ, Войчук СИ, Макушенко АС. Морфологические и ультраструктурные изменения атипичных форм *staphylococcus aureus* (SSCVS), выделенных у больных с хроническим остеомиелитом. Biomedical and biosocial anthropology. 2014;22:109-113.
81. Шимон ВМ, Кубаш ВІ, Василиця ММ, Шимон МВ, Пушкаш П. Лікування посттравматичного остеомиєліту довгих кісток нижньої кінцівки із застосуванням лазера у хворих з дефіцитом йоду. Літопис травматології та ортопедії. 2016;1-2(33-34):93-95.
82. Шимон ВМ, Кубаш ВІ, Шерегій АА. Сучасний підхід до лікування посттравматичного остеомиєліту за допомогою лазерного випромінювання. Фотобіологія та фотомедицина. 2017;13(1,2):24-31. <https://periodicals.karazin.ua/photomedicine/article/view/8505>
83. Шимон ВМ, Кубаш ВІ. Сучасний стан проблеми остеомиєліту (аналітичний огляд літератури). Травма. 2018;19(4):101–106. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.19.2018.142113>

- 84.Шимон ВМ, Кубаш ВІ, Шимон МВ, Стойка ВВ. Динаміка біохімічних маркерів сироватки крові та сечі після застосування лазеротерапії у хворих на посттравматичний остеомієліт із ендемічних районів із дефіцитом йоду. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2017;4 (609):67-72. doi: <https://doi.org/10.15674/0030-59872017467-72>.
- 85.Aamot HV, Johnsen BO, Skråmm I. Rapid diagnostics of orthopedic implant-associated infections using Unyvero ITI implant and tissue infection application is not optimal for *Staphylococcus* species identification. *BMC Res Notes*. 2019 Nov 6;12(1):725. doi: 10.1186/s13104-019-4755-5. PMID: 31694724; PMCID: PMC6836655.
- 86.Advanced Trauma Life Support (ATLS) of the American College of Surgeons (ACS), Committee on Trauma. 2018:6-21.
- 87.Ahmed EA, Almutairi MK, Alkaseb AT. Accuracy of tissue and sonication fluid sampling for the diagnosis of fracture-related infection: diagnostic meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(5):14925. doi: 10.7759/cureus.14925.
- 88.Akgun D, et al. High rate of unexpected positive cultures in presumed aseptic revision of stiff shoulders after proximal humerus osteosynthesis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):393. doi: 10.1186/s12891-020-03430-y.
- 89.Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. *Nature Rev Microbiol*. 2018;16(7):397–409. doi: 10.1038/s41579-018-0019-y.
- 90.Bakhsheshian J, Dahdaleh NS, Lam SK, Savage JW, Smith ZA. The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *World Neurosurg*. 2015 May;83(5):816-23. doi: 10.1016/j.wneu.2014.12.033.
91. Baecker H, Frieler S, Schildhauer TA, Gessmann J, Hanusrichter Y. Fracture-related infections in traumatology : Current standards and new developments in diagnostics and treatment]. *Orthopade*. 2020 Aug;49(8):702-709. doi: 10.1007/s00132-020-03948-y.

92. Banousi A, Evangelopoulos DS, Stylianakis A, Fandridis E, Chatziioannou S, Sipsas NV, et al. A comparative study of heterogeneous antibiotic resistance of microbial populations in conventional periprosthetic tissue cultures and sonication fluid cultures of orthopaedics explanted prostheses. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020; 30(7): 1307-18. doi: 10.1007/s00590-020-02704-4
93. Barakat A, Schilling WHK, Sharma S, Guryel E, Freeman R. Chronic osteomyelitis: a review on current concepts and trends in treatment. *Orthopaedics and Trauma.* 2019;33(3):181–187.
94. Baertl S, Metsemakers WJ, Morgenstern M, Alt V, Richards RG, Moriarty TF, et al. Fracture-related infection. *Bone Joint Res.* 2021;10(6):351–3. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.106.BJR-2021-0167.R1>
95. Baecker H, Frieler S, Schildhauer TA, Gessmann J, Hanusrichter Y. Implantatassoziierte Infektionen in der Traumatologie : Aktuelle Standards und neue Entwicklungen in der Diagnostik und Behandlung [Fracture-related infections in traumatology : Current standards and new developments in diagnostics and treatment]. *Orthopade.* 2020 Aug;49(8):702-709. German. doi: 10.1007/s00132-020-03948-y. PMID: 32671414.
96. Bakhsh K, Atiq-Ur-Rehman, Zimri FK, Mohammad E, Ahmed W, Saaq M. Presentation and management outcome of tibial infected non-union with Ilizarov technique. *Pak J Med Sci.* 2019 Jan-Feb;35(1):136-140. doi: 10.12669/pjms.35.1.67. PMID: 30881411; PMCID: PMC6408636.
97. Behzadi S, Luther GA, Harris MB, Farokhzad OC, Mahmoudi M. Nanomedicine for safe healing of bone trauma: Opportunities and challenges. *Biomaterials.* 2017 Nov;146:168-182. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.09.005. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28918266; PMCID: PMC5706116.
98. Bellova P, Knop-Hammad V, Königshausen M, Schildhauer T A, Gessmann J, Baecker H. Sonication in the diagnosis of fracture-related infections (FRI): a retrospective study on 230 retrieved implants. *J Orthop Surg Res.* 2021; 16(1): 310. doi: 10.1186/s13018-021-02460-z

99. Beroukhim G, Shah R, Bucknor MD. Factors predicting positive culture in CT-guided bone biopsy performed for suspected osteomyelitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2019; 212: 620- 624. doi: 10.2214/AJR.18.20125.
100. Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, Obremsky W, McNally MA, et al. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(1):61–72. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3048-0>
101. Blam OG, Vaccaro AR, Vanichkachorn JS, et al. Risk factors for surgical site infection in the patient with spinal injury. *Spine.* 2013;28:1475–80.
102. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Executive Summary: Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016 May 15;62(10):1197-1202. doi: 10.1093/cid/ciw217. PMID: 27118828.
103. Boot W, Foster A, Schmid T, et al. Antibiotic-loaded hydrogel outperforms gold-standard treatment in a large animal model of MRSA implant-associated osteomyelitis. 38th Annual Meeting of the European Bone and Joint Infection Society; Antwerp, Belgium; 2019.
104. Borens O, Helmy N. Infected osteosynthesis. *Chirurg.* 2016 Oct;87(10):822-30. doi: 10.1007/s00104-016-0272-4.
105. Bose D, Kugan R, Stubbs D, McNally M. Management of infected nonunion of the long bones by a multidisciplinary team. *Bone Jt J.* 2015;97-b(6):814–817. doi: 10.1302/0301-620x.97b6.33276
106. Boo GJT, Schmid T, Zderic I, et al. Local application of a gentamicin-loaded thermo-responsive hydrogel allows for fracture healing upon clearance of a high *Staphylococcus aureus* load in a rabbit model. *Eur Cell Mater.* 2018;35:151–164.
107. British Orthopaedic Association. Fracture Related Infections. British Orthopaedic Association Standards for Trauma & Orthopaedics; [(last access: 8 April 2021)]. 2019. available at:

<https://www.boa.ac.uk/uploads/assets/dee7cba7-5919-4f26a286033fcf46a458/boast-fracture-related-infections.pdf>

108. Busscher HJ, Alt V, van der Mei HC, Fagette PH, Zimmerli W, Moriarty TF. Trans-Atlantic Perspective on Stagnation in Clinical Translation of Antimicrobial Strategies for the Control of Biomaterial-Implant-Associated Infection. *ACS Biomater Sci Eng*. 2019 Feb 11;5(2):402-406. doi: 10.1021/acsbomaterials.8b01071. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30775431; PMCID: PMC6373985.
109. Burt KE, Badash I, Leland HA, Gould DJ, Rounds AD, Patel KM, et al. The Efficacy of Negative Pressure Wound Therapy and Antibiotic Beads in Lower Extremity Salvage. *J Surg Res*. 2020 Mar;247:499-507. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.055.
110. Camilleri-Brennan J, James S, McDaid C, Adamson J, Jones K, et al. A scoping review of the outcome reporting following surgery for chronic osteomyelitis of the lower limb. *Bone Jt Open*. 2023 Mar 7;4(3):146-157. doi: 10.1302/2633-1462.43.BJO-2022-0109.R1.
111. Chan JKK, Ferguson JY, Scarborough M, McNally MA, Ramsden AJ. Management of Post-Traumatic Osteomyelitis in the Lower Limb: Current State of the Art. *Indian J Plast Surg*. 2019 Jan;52(1):62-72. doi: 10.1055/s-0039-1687920. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31456614; PMCID: PMC6664835.
112. Chang CY, Pelzl C, Jesse MK, Habibollahi S, Habib U, Gyftopoulos S. Image-Guided Biopsy in Acute Diskitis-Osteomyelitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2023 Apr;220(4):499-511. doi: 10.2214/AJR.22.2842
113. Chen AT, Vallier HA. Noncontiguous and open fractures of the lowerextremity: epidemiology, complications, and unplanned procedures.*Injury*. 2016;47:742–747.
114. Centers for Disease Control and Prevention, National Healthcare Safety Network. Surveillance for surgical site infection events. Available at:

<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscasicurrent.pdf>. Accessed February 6, 2020.

115. Cammas C, Ancion A, Detrembleur C, Tribak K, Putineanu D, Cor-nu O. Frequency and risk factors of complications after surgical treatment of ankle fractures : a retrospective study of 433 patients. *Acta Orthop Belg*. 2020 Sep;86(3):563-574.
116. Chitnis AS, Vanderkarr M, Sparks C, McGlohorn J, Holy CE. Complications and its impact in patients with closed and open tibial shaft fractures requiring open reduction and internal fixation. *J Comp Eff Res*. 2019 Dec;8(16):1405-1416. doi: 10.2217/cer-2019-0108. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31755297.
117. Clausen JD, Mommsen P, Omar Pacha T, Winkelmann M, Krettek C, Omar M. Management of fracture-related infections. *Unfallchirurg*. 2022 Jan;125(1):41-49. doi: 10.1007/s00113-021-01116-1.
118. Conway JD, Hambarzumyan V, Patel NG, Giacobbe SD, Gesheff MG. Immunological evaluation of patients with orthopedic infections: taking the Cierny-Mader classification to the next level. *J Bone Jt Infect*. 2021;6(9):433–41. 10.5194/jbji-6-433-2021
119. Control Centre for Disease. Procedure-associated Module SSI Surgical. 2019:20–31. Available at: <https://www.cdc.gov>
120. Cooper C, Horner C, Barlow G, Stryja J, Sandy-Hodgetts K, Guise T, Humphreys H. A survey of practice and opinions on the use of topical antibiotics to prevent surgical site infection: more confusion than consensus. *J Antimicrob Chemother*. 2018. doi: 10.1093/jac/dky097.
121. Dai C, Huang K, Ma G. Efficacy of one-stage operation on the traumatic osteomyelitis in middle and distal tibia: A retrospective analysis of 68 cases. *Acta Medica Mediterranea*. 2020;36(3):1881–1886.
122. Declercq P, Zalavras C, Nijssen A, et al. Impact of duration of perioperative antibiotic prophylaxis on development of fracture-related infection

- in open fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141:235-243 doi: 10.1007/s11999-013-2866-1
123. de Mesy Bentley KL, Trombetta R, Nishitani K, Bello-Irizarry SN, Ninomiya M, Zhang L, et al. Evidence of staphylococcus aureus deformation, proliferation, and migration in canaliculi of live cortical bone in murine models of osteomyelitis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):985–90. DOI 10.1002/jbmr.3055
124. Depypere M, Morgenstern M, Kuehl R, Senneville E, Moriarty TF, Obremskey WT, et al. Pathogenesis and management of fracture-related infection. *Clin Microbiol Infect.* 2020 May;26(5):572-578. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.006
125. Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ, Senneville E, McNally MA, Obremskey WT, et al. Recommendations for systemic antimicrobial therapy in fracture-related infection: a consensus from an international expert group. *J Orthop Trauma.* 2020;34(1):30–41. 10.1097/BOT.0000000000001626
126. Declercq P, Zalavras C, Nijssen A, Mertens B, Mesure J, Quintens J, et al. Impact of duration of perioperative antibiotic prophylaxis on development of fracture-related infection in open fractures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021 Feb;141(2):235-243. doi: 10.1007/s00402-020-03474-8. Epub 2020 May 14. PMID: 32409906.
127. Doshi P, Gopalan H, Sprague S, et al. Incidence of infection following internal fixation of open and closed tibia fractures in India (INFINITI): a multi-centre observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18:156–210.
128. Du J, Yin Z, Cheng P, Han P, Shen H. Novel piston technique versus Ilizarov technique for the repair of bone defect after lower limb infection. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):704. DOI 10.1186/s13018-021-02844-1
129. Dudareva M, Ferguson J, Riley N, Stubbs D, Atkins B, McNally M. Osteomyelitis of the pelvic bones: a multidisciplinary approach to treatment. *J Bone Jt Infect.* 2017; 2: 184-193. doi: 10.7150/jbji.21692

130. Dudareva M, Barrett LK, Morgenstern M, Atkins BL, Brent AJ, McNally MA. Providing an evidence base for tissue sampling and culture interpretation in suspected fracture-related infection. *J Bone Joint Surg Am* 2021; 103(11): 977-83. doi: 10.2106/JBJS.20.00409.
131. Fang C, Wong TM, Lau TW, To KK, Wong SS, Leung F. Infection after fracture osteosynthesis—part I. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2017;25(1):2309499017692712. doi: 10.1177/2309499017692712
132. Fenollar F, Roux V, Stein A, Drancourt M, Raoult D. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections. *J Clin Microbiol*. 2006 Mar;44(3):1018-28. doi: 10.1128/JCM.44.3.1018-1028.2006. PMID: 16517890; PMCID: PMC1393109.
133. Fenoy AJ, Simpson RK Jr. Management of device-related wound complications in deep brain stimulation surgery. *J Neurosurg*. 2012;116: 1324–1332.
134. Ferguson J, Diefenbeck M, McNally M. Ceramic Biocomposites as Biodegradable Antibiotic Carriers in the Treatment of Bone Infections. *J Bone Jt Infect*. 2017 Jan 1;2(1):38-51. doi: 10.7150/jbji.17234. PMID: 28529863; PMCID: PMC5423569.
135. Ferguson J, Alexander M, Bruce S, O'Connell M, Beecroft S, McNally M. A retrospective cohort study comparing clinical outcomes and healthcare resource utilisation in patients undergoing surgery for osteomyelitis in England: a case for reorganising orthopaedic infection services. *J Bone Jt Infect*. 2021 Apr 28;6(5):151-163. doi: 10.5194/jbji-6-151-2021. PMID: 34084705; PMCID: PMC8137857.
136. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. CRIOAc network. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019 Feb;105(1):185-190. doi: 10.1016/j.otsr.2018.09.016. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30413338.

137. Finelli CA, Dos Reis FB, Fernandes HA, et al. Intramedullary reaming modality for management of postoperative long bone infection: a prospective randomized controlled trial in 44 patients. *Patient Saf Surg.* 2019; 13: 39. doi: 10.1186/s13037-019-0215-3
138. Finelli CA, da Silva CB, Murca MA, dos Reis FB, Miki N, Fernandes HA, et al. Microbiological diagnosis of intramedullary nailing infection: comparison of bacterial growth between tissue sampling and sonication fluid cultures. *Int Orthop.* 2021; 45(3): 565-73. doi: 10.1007/s00264-020-04771-y.
139. Foster AL, Moriarty TF, Zalavras C, Morgenstern M, Jaiprakash A, Crawford R, et al. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury.* 2021; 52(1):43–52. DOI: 10.1016/j.injury.2020.06.044
140. Foster AL, Moriarty TF, Trampuz A, Jaiprakash A, Burch MA, Crawford R, et al. Fracture-related infection: current methods for prevention and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Apr;18(4):307-321. doi: 10.1080/14787210.2020.1729740
141. Fuchs M, Kinzel S, Gwinner C, Perka C, Renz N, Roth P v. Clinically asymptomatic patients show a high bacterial colonization rate of osteosynthetic implants around the knee but not the hip. *J Arthroplasty.* 2019;34(8):1761–6. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.03.058> .
142. Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Oct 23;8:376. doi: 10.3389/fcimb.2018.00376. PMID: 30406049; PMCID: PMC6205996.
143. Furustrand Tabin U, et al. Staphylococcal biofilm formation on the surface of three different calcium phosphate bone grafts: a qualitative and quantitative in vivo analysis. *J Mater Sci Mater Med.* 2015;26(3):130. doi: 10.1007/s10856-015-5467-6
144. Inzana JA, Trombetta RP, Schwarz EM, Kates SL, Awad HA. 3D printed bioceramics for dual antibiotic delivery to treat implant-associated bone

- infection. *Eur Cell Mater*. 2015 Nov 4;30:232-47. doi: 10.22203/ecm.v030a16. PMID: 26535494; PMCID: PMC4663047.
145. Islam DMS, Hossain DMA, Sobhan DMA, Pramanik DSK, Rahman DMM, Rahman DMM, Haque DO. Management of infected non-union tibia with Ilizarov external fixator: study on tertiary hospital in Bangladesh. *SAS Journal of Surgery*. 2022;8:34–39. DOI 10.36347/sasjs.2022.v08i01.010
146. Jhajharia K, et al. Biofilm in endodontics: a review. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2015; 5(1):1–12. doi: 10.4103/2231-0762.151956.
147. Jiang N, Wang BW, Chai YM, Wu XB, Tang PF, Zhang YZ, Yu B. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of infection after fracture fixation. *Injury*. 2019;Nov;50(11):1952-1958. doi:10.1016/j.injury. 2019.08.002.
148. Jorge LS, Fucuta PS, Oliveira MGL, et al. Outcomes and risk factors for polymicrobial posttraumatic osteomyelitis. *J Bone Jt Infect*. 2018; 3: 20-26. doi: 10.7150/jbji.22566.
149. Gitajn IL, Heng M, Weaver MJ, Ehrlichman LK, Harris MB. Culture-Negative Infection After Operative Fixation of Fractures. *J Orthop Trauma*. 2016 Oct;30(10):538-44. doi: 10.1097/BOT.0000000000000618. PMID: 27124829.
150. Glaudemans AWJM, Bosch P, Slart RHJA, IJpma FFA, Govaert GAM. Diagnosing fracture-related infections: can we optimize our nuclear imaging techniques? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Jul;46(8):1583-1587. doi: 10.1007/s00259-019-04378-5. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31190175.
151. Goff DA, Kullar R, Goldstein EJC, Gilchrist M, Nathwani D, Cheng AC, et al. A global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(2):56–63. doi: 10.1016/s1473-3099(16)30386-3.
152. Goormans FVJ, Herteleer M, Onsea J, Nathalie Noppe N, Depypere M, Nijs SI, et al. Segmental bone loss of the clavicle due to fracture-related infection: a multidisciplinary challenge. *J Bone Jt Infect*. 2019; 4.

153. Goormans F, Vranckx J, Herteleer M, et al. Segmental bone loss of the clavicle due to fracture-related infection: a multidisciplinary challenge. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(2):60–64. doi: 10.7150/jbji.32580
154. Goswami K, Tipton C, Clarkson S, Chang G, Tan TL, Fram B, et al. Fracture-Associated Microbiome and Persistent Nonunion: Next-Generation Sequencing Reveals New Findings. *J Orthop Trauma.* 2022; Feb 1;36(Suppl 2):S40-S46. doi: 10.1097/BOT.0000000000002305. PMID: 35061650.
155. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, Trampuz A, Morgenstern M, Obremsky WT, et al. On behalf of the Fracture-Related Infection (FRI) Consensus Group Diagnosing fracture-related infection: current concepts and recommendations. *J Orthop Trauma.* 2019;10. doi: 10.1097/BOT.0000000000001614
156. Govaert GAM, Kuehl R, Atkins BL, Trampuz A, Morgenstern M, Obremsky WT, et al. Diagnosing fracture-related infection: current concepts and recommendations. *J Orthop Trauma.* 2020;34(1):8-17. doi: 10.1097/BOT.0000000000001614.
157. Grunert M, Hackenbroch C, von Lübken F. Update on non-unions 2022 : Imaging diagnostics, classification and treatment algorithms. *Unfallchirurgie (Heidelb).* 2022 Aug;125(8):589-601. doi: 10.1007/s00113-022-01201-z.
158. Hao OJ, Cuellar WD, Herbert EB, et al. Does the OTA open fracture classification predict the need for limb amputation? A retrospective observational cohort study on 512 patients. *J Orthop Trauma.* 2016;30(4):194–198.
159. Haubruck P, Ober J, Heller R, Miska M, Schmidmaier G, Tanner MC. Complications and risk management in the use of the reaming-irrigator-aspirator (RIA) system: RIA is a safe and reliable method in harvesting autologous bone graft. *PLoS One.* 2018;13:0196051. doi: 10.1371/journal.pone.0196051.
160. Huang CC, Tsai KT, Weng SF, Lin HJ, Huang HS, Wang JJ, et al. Chronic osteomyelitis increases long-term mortality risk in the elderly: a nationwide

- population-based cohort study. *BMC Geriatr.* 2016 Mar 31;16:72. doi: 10.1186/s12877-016-0248-8. PMID: 27029408; PMCID: PMC4815108.
161. He SY, Yu B, Jiang N. Current Concepts of Fracture-Related Infection. *Int J Clin Pract.* 2023 Apr 25;2023:4839701. doi: 10.1155/2023/4839701
162. Hellebrekers P, Rentenaar RJ, McNally MA, Hietbrink F, Houwert RM, Leenen LPH, et al. Getting it right first time: the importance of a structured tissue sampling protocol for diagnosing fracture-related infections. *Injury.* 2019;5:14-19. doi: 10.1016/j.injury.2019.05.014.
163. Hoang D, Fisher S, Oz OK, La Fontaine J, Chhabra A. Percutaneous CT guided bone biopsy for suspected osteomyelitis: diagnostic yield and impact on patient's treatment change and recovery. *Eur J Radiol.* 2019; 114: 85- 91. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.01.032.
164. Hotchen AJ, McNally MA, Sendi P. The classification of long bone osteomyelitis: a systemic review of the literature. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(4):167–174. doi: 10.7150/jbji.21050.
165. Hotchen AJ, Dudareva M, Ferguson JY, Sendi P, McNally MA. The BACH classification of long bone osteomyelitis. *Bone Joint Res.* 2019 Nov 2;8(10):459-468. doi: 10.1302/2046-3758.810.BJR-2019-0050.R1. PMID: 31728184; PMCID: PMC6825044.
166. Hotchen AJ, Dudareva M, Corrigan RA, Ferguson JY, McNally MA. Can we predict outcome after treatment of long bone osteomyelitis? *Bone and Joint Journal.* 2020;10-B:1587–1596. DOI: 10.1302/0301-620X.102B11.BJJ-2020-0284.R1)
167. Hu J, Quan Y, Lai Y, et al. A smart aminoglycoside hydrogel with tunable gel degradation, on-demand drug release, and high antibacterial activity. *J Control Release.* 2017;247:145–152. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.01.003
168. Kanakaris NK, Tosounidis TH, Giannoudis PV. Surgical management of infected non-unions: An update. *Injury.* 2015;46(Suppl 5):25–32. doi: 10.1016/j.injury.2015.08.009

169. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4840–4852. doi: 10.1128/aac.00825-16.
170. Karbysheva S, Di Luca M, Butini ME, Winkler T, Schütz M, Trampuz A. Comparison of sonication with chemical biofilm dislodgement methods using chelating and reducing agents: Implications for the microbiological diagnosis of implant associated infection. *PLoS One.* 2020 Apr 8;15(4):0231389. doi: 10.1371/journal.pone.0231389. PMID: 32267888;
171. Kates SL. Principles of orthopedic infection management. New york, NY: Thieme/AO; 2016.
172. Kendall J, Jones S, McNally M. Income and costs of treating tibial osteomyelitis in the UK: a comparison of limb salvage versus amputation. *Orthopaedic Proceedings.* 2018;97:18–18.
173. Khaled A, El-Gebaly O, El-Rosasy M. Masquelet-Ilizarov technique for the management of bone loss post debridement of infected tibial nonunion. *Int Orthop.* 2022; 46(9):1937–44. DOI: 10.1007/s00264-022-05494-y
174. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A. Complication management of infected osteosynthesis: therapy algorithm for peri-implant infections. *Der Chirurg Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizen.* 2015;86(10):925–934. doi: 10.1007/s00104-015-0073-1
175. Knabl L, Kuppelwieser B, Mayr A, Posch W, Lackner M, Coraça-Huber D, et al. High percentage of microbial colonization of osteosynthesis material in clinically unremarkable patients. *Microbiologyopen.* 2019;8(3):00658. <https://doi.org/10.1002/mbo3.658>.
176. Kortram K, Bezstarosti H, Metsemakers WJ, Raschke MJ, Van Lieshout EMM, Verhofstad MHJ. Risk factors for infectious complications after open fractures; a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2017;41:1965-1982. DOI: 10.1007/s00264-017-3556-5

177. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ 3rd, Huddleston PM 3rd. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 May 20;97(10):837-45. doi: 10.2106/JBJS.N.01350. PMID: 25995495; PMCID: PMC4642868.
178. Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Morgenstern M, Dangel M, Egli A, Nowakowski A, Suhm N, Theilacker C, Widmer AF. Time-dependent differences in management and microbiology of orthopaedic internal fixation-associated infections: an observational prospective study with 229 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2018;3:40-44. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.040.
179. Kühn KD, Renz N, Trampuz A. Local antibiotic therapy. *Unfallchirurg*. 2017;120(7):561-72.
DOI: 10.1007/s00113-017-0372-8
180. Lack DW, Karunakar AM, Angerame RM, et al. Type iii open tibia fractures: immediate antibiotic prophylaxis minimizes infection. *J Orthop Trauma*. 2015;29(1):1-6. doi: 10.1097/BOT.0000000000000262.
181. Lafeuille E, Jauréguiberry S, Devriese F, Sadowski E, Fourniols E, Aubry A. CRIOAC Pitié-Salpêtrière. First evaluation of the automated-multiplex-PCR Unyvero ITI G2 cartridge for rapid diagnosis of osteo-articular infections. *Infect Dis Now*. 2021 Mar;51(2):179-186.
doi: 10.1016/j.medmal.2020.09.010. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33010353.
182. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Baron S, Le-Louarn A, Rusch E, Bernard L, Grammatico-Guillon L. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. *Med Mal Infect*. 2018 Jun;48(4):256-262.
doi: 10.1016/j.medmal.2018.02.004. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29526340.
183. Lemans JVC, Hobbelen MGG, IJpma FFA, Plate JDJ, van den Kieboom J, Bosch P, et al. The diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in diagnosing fracture-related infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Apr;46(4):999-1008.
doi: 10.1007/s00259-018-4218-6.

184. Li J, Lai YX, Li MX, Chen XY, Zhou M, Wang WZ, et al. Repair of infected bone defect with clindamycin-tetrahedral DNA nanostructure complex-loaded 3D bioprinted hybrid scaffold. *Chem Eng J.* 2022; 435:134855. DOI 10.1016/j.cej.2022.134855
185. Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus intravenous antibiotics for bone and joint infection. *N Engl J Med.* 2019; 380: 425-436. doi: 10.1056/NEJMoa1710926.
186. Lin J, Huang T, Wei H, Bao B, Gao T, Zheng X, et al. Does preoperative glycemic control restore immune defense against implant-related infection in mice with diabetes? *Clin Orthop Relat Res.* 2022;480(5):1008–17. DOI: 10.1097/CORR.0000000000002041
187. Liu K, Zhang H, Maimaiti X, Yusufu A. Bifocal versus trifocal bone transport for the management of tibial bone defects caused by fracture-related infection: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res.*2023;25;18(1):140. doi: 10.1186/s13018-023-03636-5.
188. Liu X, Min HS, Chai Y, Yu X, Wen G. Masquelet technique with radical debridement and alternative fixation in treatment of infected bone nonunion. *Front Surg.* 2022 Oct 6;9:1000340. doi: 10.3389/fsurg.2022.1000340.
189. Lloyd BA, Murray CK, Shaikh F, et al. Antimicrobial prophylaxis with combat-related open soft-tissue injuries. *Mil Med.* 2018;183(9–10):260–265. doi: 10.1093/milmed/usx125.
190. Loro A, Hodges A, Galiwango GW, Loro F. Vascularized fibula flap in the management of segmental bone loss following osteomyelitis in children at a Ugandan hospital. *J Bone Jt Infect.* 2021 May 25;6(6):179-187. doi: 10.5194/jbji-6-179-2021. PMID: 34109102; PMCID: PMC8182670.
191. Ma T, Lyu J, Ma J, Huang X, Chen K, Wang S, et al. Comparative analysis of pathogen distribution in patients with fracture-related infection and

- periprosthetic joint infection: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Feb 13;24(1):123.
doi: 10.1186/s12891-023-06210-6.
192. Maimaiti Z, Li Z, Xu C, Fu J, Hao LB, Chen JY, Chai W. Host Immune Regulation in Implant-Associated Infection (IAI): What Does the Current Evidence Provide Us to Prevent or Treat IAI?. *Bioengineering (Basel)*. 2023 Mar 13;10(3):356.
doi: 10.3390/bioengineering10030356.
193. Makki D, Abdalla S, El Gamal TA, Harvey D, Jackson G, Platt S. Is it necessary to change instruments between sampling sites when taking multiple tissue specimens in musculoskeletal infections? *Ann R Coll Surg Engl*. 2018 Sep;100(7):563-565.
doi: 10.1308/rcsann.2018.0097. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29909681; PMCID: PMC6214069.
194. Malandain D, Bémer P, Leroy AG, Léger J, Plouzeau C, Valentin AS, et al. Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO) Study Team. Assessment of the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI® cartridge system to diagnose prosthetic joint infection: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jan;24(1):83.1-83.6.
doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.017. Epub 2017 May 27. PMID: 28559002.
195. Malizos K, Blauth M, Danita A, et al. Fast-resorbable antibiotic-loaded hydrogel coating to reduce post-surgical infection after internal osteosynthesis: a multicenter randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol*. 2017;18(2):159–169.
doi: 10.1007/s10195-017-0442-2
196. Marais LC, Ferreira N, Aldous C, Sartorius B, Le Roux T. A modified staging system for chronic osteomyelitis. *J Orthop*. 2015 Jun 12;12(4):184-92.
doi: 10.1016/j.jor.2015.05.017. PMID: 26566317; PMCID: PMC4601985.

197. Masgala A, Chronopoulos E, Nikolopoulos G, et al. Risk factors affecting the incidence of infection after orthopaedic surgery: the role of chemo prophylaxis. *Cent Eur J Public Health*. 2012;20(4):252–256.
198. Masrouha KZ, Raad ME, Saghie SS. A novel treatment approach to infected nonunion of long bones without systemic antibiotics. *Strategies Trauma Limb Reconstr*. 2018 Apr;13(1):13-18.
doi: 10.1007/s11751-018-0303-4. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29380256; PMCID: PMC5862710.
199. Masters EA, Trombetta RP, de Mesy Bentley KL, et al. Evolving concepts in bone infection: redefining “biofilm”, “acute vs. chronic osteomyelitis”, “the immune proteome” and “local antibiotic therapy. *Bone Res*. 2019;7:20.
doi: 10.1038/s41413-019-0061-z.
200. Masquelet AC, Begue T. The concept of induced membrane for reconstruction of long bone defects. *Orthop. Clin. N. Am*. 2010;41:27–37. doi: 10.1016/j.ocl.2009.07.011
201. Masquelet A, Kanakaris NK, Obert L, et al. Bone repair using the Masquelet technique. *J. Bone Jt. Surg. Am*. 2019;101:1024–1036. doi: 10.2106/JBJS.18.00842
202. Masquelet AC. Induced membrane technique: Pearls and pitfalls. *J. Orthop. Trauma*. 2017;31(Suppl 5):36–38. doi: 10.1097/BOT.0000000000000979.
203. Mathieu L, Durand M, Collombet JM, et al. Induced membrane technique: A critical literature analysis and proposal for a failure classification scheme *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2021 Oct;47(5):1373-1380. doi: 10.1007/s00068-020-01540-9
204. Mauffrey C, Hake ME, Chadayammuri V, Masquelet AC. Reconstruction of long bone infections using the induced membrane technique: Tips and tricks. *J. Orthop. Trauma*. 2016;30:188–193. doi: 10.1097/01.bot.0000482081.17682.7d.

205. Mauffrey C, Giannoudis PV, Conway JD, et al. Masquelet technique for the treatment of segmental bone loss have we made any progress? *Injury*. 2016;47:2051–2052. doi: 10.1016/j.injury.2016.09.018
206. Mauffrey C, Herbert B, Young H, Wilson ML, Hake M, Stahel PF. The role of biofilm on orthopaedic implants: the "Holy Grail" of post-traumatic infection management? *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016 Aug;42(4):411-416. doi: 10.1007/s00068-016-0694-1.
207. Maciejewska B, Olszak T, Drulis-Kawa Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application? *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018 Mar;102(6):2563-2581. doi: 10.1007/s00253-018-8811-1. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29442169; PMCID: PMC5847195.
208. McMeekin N, Geue C, Briggs A, Rombach I, Li HK, Bejon P, et al. OVIVA collaborators. Cost-effectiveness of oral versus intravenous antibiotics (OVIVA) in patients with bone and joint infection: evidence from a non-inferiority trial. *Wellcome Open Res*. 2019 Jul 17;4:108. doi: 10.12688/wellcomeopenres.15314.4. PMID: 31930174; PMCID: PMC6944252.
209. McNally M, Ferguson J, Kugan R, Stubbs D. Ilizarov treatment protocols in the management of infected nonunion of the tibia. *J Orthop Trauma*. 2017; 31(Suppl. 5): 47-54. doi: 10.1097/BOT.0000000000000987.
210. McNally MA, Ferguson JY, Lau AC, Diefenbeck M, Scarborough M, Ramsden AJ, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: a prospective series of 100 cases. *Bone Joint J*. 2016;98-b(9):1289–1296. doi: 10.1302/0301-620x.98b9.38057.
211. McNally M, Govaert G, Dudareva M, Morgenstern M, Metsemakers W J. Definition and diagnosis of fracture-related infection. *EFORT Open Rev* 2020; 5(10): 614-19. doi: 10.1302/2058-5241.5.190072

212. Meinberg EG, Agel J, Roberts CS, Karam MD, Kellam JF. Fracture and Dislocation Classification Compendium-2018. *J Orthop Trauma*. 2018 Jan;32 Suppl 1:S1-S170. doi: 10.1097/BOT.0000000000001063. PMID: 29256945.
213. Mertens B, Van Daele R, Depypere M, Lagrou K, Debaveye Y, Wauters J, et al. Isavuconazole in the Treatment of *Aspergillus fumigatus* Fracture-Related Infection: Case Report and Literature Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Mar 5;11(3):344. doi: 10.3390/antibiotics11030344.
214. Metsemakers WJ, Onsea J, Neutjens E, Steffens E, Schuermans A, McNally M, Nijs S. Prevention of fracture-related infection: a multidisciplinary care package. *Int Orthop*. 2017;41(12):2457–2469. doi: 10.1007/s00264-017-3607-y
215. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury*. 2018;Mar;49(3):505-510. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040.
216. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, et al. Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury*. 2018;49:511-522. DOI: 10.1016/j.injury.2016.09.019
217. Metsemakers WJ, Morgenstern M, Senneville E, Borens O, Govaert GAM, Onsea J, et al. General treatment principles for fracture-related infection: recommendations from an international expert group. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Aug;140(8):1013-1027. doi: 10.1007/s00402-019-03287-4. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31659475; PMCID: PMC7351827.
218. Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, et al. Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group. *Injury*. 2018 Mar;49(3):505-510. doi: 10.1016/j.injury.2017.08.040. Epub 2017 Aug 24. PMID: 28867644.
219. Michail M, Jude E, Liaskos C, et al. The Performance of Serum Inflammatory Markers for the Diagnosis and Follow-up of Patients With Osteomyelitis. *Int. J. Low Extrem. Wounds*. 2013; 12 (2): 94-99.

220. Mifsud M, McNally MA. Local delivery of antimicrobials in the treatment of bone infections. *Orthop Trauma*. 2019;33:160–165.
221. Miller AG, Margules A, Raikin SM. Risk factors for wound complications after ankle fracture surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94:2047–2052.
222. Mills L, Tsang J, Hopper G, Keenan G, Simpson AH. The multifactorial aetiology of fracture nonunion and the importance of searching for latent infection. *Bone Joint Res*. 2016 Oct;5(10):512-519. doi: 10.1302/2046-3758.510.BJR-2016-0138. PMID: 27784669; PMCID: PMC5108351.
223. Moley J P, McGrath M S, Granger J F, Sullivan A C, Stoodley P, Dusane D H. Mapping bacterial biofilms on recovered orthopaedic implants by a novel agar candle dip method. *APMIS* 2019; 127(3): 123-30. doi: 10.1111/apm.12923
224. Montanaro L, Ravaioli S, Ruppitsch W, et al. Molecular characterization of a prevalent ribocluster of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* from orthopedic implant infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:8. [doi: 10.3389/fcimb.2016.00008.
225. Moriarty TF, Schmid T, Post V, Samara E, Kates S, Schwarz EM, et al. A large animal model for a failed two-stage revision of intramedullary nail-related infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur Cell Mater*. 2017 Aug 30;34:83-98. doi: 10.22203/eCM.v034a06. PMID: 28853767.
226. Morgenstern M, Moriarty TF, Kuehl R, Richards RG, McNally MA, Verhofstad MHJ, et al. International survey among orthopaedic trauma surgeons: lack of a definition of fracture-related infection. *Injury*. 2018; 49: 491-496. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.02.001>
227. Morgenstern M, Kuehl R, Zalavras CG, McNally M, Zimmerli W, Burch MA, et al. The influence of duration of infection on outcome of debridement and implant retention in fracture-related infection. *Bone Joint J*. 2021; 103-B(2):213–21. DOI: 10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-1010.R1
228. Morgenstern M, Vallejo A, McNally MA, Moriarty TF, Ferguson JY, Nijs S, Metsemakers WJ. The effect of local antibiotic prophylaxis when treating open limb fractures: A systematic review and meta-analysis. *Bone Joint Res*.

- 2018 Aug 4;7(7):447-456. doi: 10.1302/2046-3758.77.BJR-2018-0043.R1. PMID: 30123494; PMCID: PMC6076360.
229. Mthethwa P, Marais LC. The microbiology of chronic osteomyelitis in a developing world setting. *SA Orthopaedic Journal*. 2017;163:9–45. DOI: 10.17159/2309-8309/2017/v16n2a4
230. Müller SLC, Morgenstern M, Kuehl R, Muri T, Kalbermatten DF, Clauss M, Schaefer DJ, Sendi P, Osinga R. Soft-tissue reconstruction in lower-leg fracture-related infections: An orthoplastic outcome and risk factor analysis. *Injury*. 2021 Nov;52(11):3489-3497. doi: 10.1016/j.injury.2021.07.022. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34304885.
231. Nauth A, Schemitsch E, Norris B, Nollin Z, Watson J. Critical-Size Bone Defects: Is There a Consensus for Diagnosis and Treatment? *Journal of Orthopaedic Trauma*. 2018;32:7-11. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001115
232. Nieuwoudt L, Rodseth RN, Marais LC. Fracture-related infections in HIV infected patients: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop*. 2020 Jan 30;18:248-254. doi: 10.1016/j.jor.2020.01.023. PMID: 32071513; PMCID: PMC7016040.
233. Niikura T, Lee SY, Iwakura T, Sakai Y, Kuroda R, Kurosaka M. Antibiotic-impregnated calcium phosphate cement as part of a comprehensive treatment for patients with established orthopaedic infection. *J Orthop Sci*. 2016 Jul;21(4):539-545. doi: 10.1016/j.jos.2016.05.003. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27282216.
234. Noor S, Gilson A, Kennedy K, Swanson A, Vanny V, Mony K, Chaudhry T, Gollogly J. Pre-packing of cost effective antibiotic cement beads for the treatment of traumatic osteomyelitis in the developing world - an in-vitro study based in Cambodia. *Injury*. 2016 Apr;47(4):805-10.
235. Obremskey WT, Metsemakers WJ, Schlatterer DR, et al. Musculoskeletal infection in orthopaedic trauma: assessment of the 2018 international consensus meeting on musculoskeletal infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102:44. DOI: 10.2106/JBJS.19.01070

236. Olesen UK, Pedersen NJ, Eckardt H, Lykke-Meyer L, Bonde CT, Singh UM, McNally M. The cost of infection in severe open tibial fractures treated with a free flap. *Int Orthop*. 2017 May;41(5):1049-1055. doi: 10.1007/s00264-016-3337-6. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27844118.
237. Oliveira PR, Carvalho VC, da Silva Felix C, et al. The incidence and microbiological profile of surgical site infections following internal fixation of closed and open fractures. *Rev Bras Ortop*. 2016;51:396–399.
238. Olszewski D, Streubel PN, Stucken C, Ricci WM, Hoffmann MF, Jones CB, et al. Fate of Patients With a "Surprise" Positive Culture After Nonunion Surgery. *J Orthop Trauma*. 2016 Jan;30(1):19-23. doi: 10.1097/BOT.0000000000000417. PMID: 26270457.
239. Omar M, Zeckey C, Krettek C, Graulich T. Offene Frakturen [Open fractures]. *Unfallchirurg*. 2021 Aug;124(8):651-665. German. doi: 10.1007/s00113-021-01042-2.
240. Omar M, Suero EM, Liidakis E, Reichling M, Guenther D, Decker S, Stiesch M, Krettek C, Eberhard J. Diagnostic performance of swab PCR as an alternative to tissue culture methods for diagnosing infections associated with fracture fixation devices. *Injury*. 2016 Jul;47(7):1421-6. doi: 10.1016/j.injury.2016.04.038. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27181839.
241. Onsea J, Van Lieshout EMM, Zalavras C, Sliepen J, Depypere M (2022) Validation of the diagnostic criteria of the consensus definition of fracture-related infection. *Injury*. Jun;53(6):1867-1879. doi: 10.1016/j.injury.2022.03.024.
242. Onsea J, Depypere M, Govaert G, Kuehl R, Vandendriessche T, Morgenstern M, et al. Accuracy of tissue and sonication fluid sampling for the diagnosis of fracture-related infection: a systematic review and critical appraisal. *J Bone Jt Infect*. 2018;3(4):173–181. doi: 10.7150/jbji.27840.
243. Onsea J, Pallay J, Depypere M, Moriarty TF, Van Lieshout EMM, Obremsky WT, et al. Intramedullary tissue cultures from the Reamer-Irrigator-

- Aspirator system for diagnosing fracture-related infection. *J Orthop Res.* 2021; 39(2): 281-90. doi: 10.1002/jor.24816
244. O'toole VR, Joshi RM, Carlini KA, et al. Local antibiotic therapy to reduce infection after operative treatment of fractures at high risk of infection: a multicenter, randomized, controlled trial (VANCO Study). *J Orthop Trauma.* 2017;31(Suppl 1):18–24. doi: 10.1097/BOT.0000000000000801.
245. Palmer MP, Altman DT, Altman GT, Sewecke JJ, Saltarski C, Nistico L, et al. Bacterial identification and visualization of bacterial biofilms adjacent to fracture sites after internal fixation. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2022; 26(2): 70-80. doi: 10.1089/gtmb.2019.0225.
246. Panteli M, Giannoudis PV. Chronic osteomyelitis: what the surgeon needs to know. *EFORT Open Rev.* 2016;1(5):128–135. doi: 10.1302/2058-5241.1.000017.
247. Patterson JT, Becerra JA, Brown M, Roohani I, Zalavras C, Carey JN. Antibiotic bead pouch versus negative pressure wound therapy at initial management of AO/OTA 42 type IIIB open tibia fracture may reduce fracture related infection: A retrospective analysis of 113 patients. *Injury.* 2023 Feb;54(2):744-750. doi: 10.1016/j.injury.2022.12.018.
248. Parkkinen M, Madanat R, Lindahl JT, Mäkinen TJ. Risk factors for deep infection following plate fixation of proximal tibial fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery. Am.* 2016;98(15):1292–97.
249. Pincher B, Fenton C, Jeyapalan R, Barlow G, Sharma HK. A systematic review of the single-stage treatment of chronic osteomyelitis. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):393. <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1388-2>
250. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A, Siverio A, Alier A, Sorli L, Martínez S, Pérez-Prieto D, Horcajada JP, Puig-Verdie L. Improved diagnosis of orthopedic implant-associated infection by inoculation of sonication fluid into blood culture bottles. *J Clin Microbiol.* 2015 May;53(5):1622-7. doi: 10.1128/JCM.03683-14. Epub 2015 Mar 4. PMID: 25740775; PMCID: PMC4400755.

251. Prada C, Marcano-Fernández FA, Schemitsch EH, et al. Timing and management of surgical site infections in patients with open fracture wounds: a fluid lavage of open wounds cohort secondary analysis. *J Orthop Trauma*. 2021;35:128-135. doi: 10.1097/BOT.0000000000001912.
252. Prada C, Tanner SL, Marcano-Fernández FA, et al. How successful is antibiotic treatment for superficial surgical site infections after open fracture? A fluid lavage of open wounds cohort secondary analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2020;478:2846-2855. doi: 10.1097/CORR.0000000000001293.
253. Puetzler J, Zalavras C, Moriarty TF, et al. Clinical practice in prevention of fracture-related infection: an international survey among 1197 orthopaedic trauma surgeons. *Injury*. 2019;50(6):1208–1215. doi: 10.1016/j.injury.2019.04.013.
254. Pulcini C, Binda F, Lamkang AS, Trett A, Charani E, Goff DA, et al. Developing core elements and checklist items for global hospital antimicrobial stewardship programmes: a consensus approach. *Clin Microbiol Infect*. 2018;10:1016-20. doi: 10.1016/j.cmi.2018.03.033
255. Qi B, Ju W, Yu T, Wang T, Zhao Y, Sun D. A new device for efficient preparation of standard antibiotic bead chains and customized antibiotic delivery. *Pharmazie*. 2016 Feb;71(2):65-7.
256. Ren C, Li M, Ma T, et al. A meta-analysis of the Masquelet technique and the Ilizarov bone transport method for the treatment of infected bone defects in the lower extremities. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2022;30(2). doi:10.1177/10225536221102685
257. Renz N, Feihl S, Dlaska CE, Schütz MA, Trampuz A. Osteosyntheseassoziierte Infektionen, Epidemiologie, Definition und Diagnostik [Osteosynthesis-associated infections: Epidemiology, definition and diagnosis]. *Unfallchirurg*. 2017;120(6):454–60. <https://doi.org/10.1007/s00113-017-0364-8> .
258. Renz N, Cabric S, Morgenstern C, Schuetz MA, Trampuz A. Value of PCR in sonication fluid for the diagnosis of orthopedic hardware-associated

- infections, has the molecular era arrived? *Injury*. 2018;49(4):806–11. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2018.02.018> .
259. Rivera K, Smith R, Rose L, et al. implementation of a total joint replacement pre-operative skin and nasal decolonization process for the reduction in *Staphylococcus aureus* (SA) and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. *Am J Infect Control*. 2016;44(6):94.
260. Roukoz S, El Khoury G, Saghbini E, et al. Does the induced membrane have antibacterial properties? An experimental rat model of a chronic infected nonunion. *Int. Orthop*. 2020;44:391–398. doi: 10.1007/s00264-019-04453-4.
261. Rupp M, Popp D, Alt V. Prevention of infection in open fractures: Where are the pendulums now? *Injury*. 2020 May;51 Suppl 2:57-63. doi: 10.1016/j.injury.2019.10.074.
262. Qiu XS, Cheng B, Chen YX, Qi XY, Sha WP, Chen GZ. Coating the plate with antibiotic cement to treat early infection after fracture fixation with retention of the implants: a technical note. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018 Oct 10;19(1):360. doi: 10.1186/s12891-018-2285-2.
263. Said N, Chalian M, Fox MG, Nacey NC. Percutaneous image-guided bone biopsy of osteomyelitis in the foot and pelvis has a low impact on guiding antibiotics management: a retrospective analysis of 60 bone biopsies. *Skeletal Radiol*. 2019; 48: 1385- 1391. doi: 10.1007/s00256-019-3152-4.
264. Sagi HC, Donohue D, Cooper S, Barei DP, Siebler J, Archdeacon MT, et al. Center for Bone and Joint Infection. Institutional and Seasonal Variations in the Incidence and Causative Organisms for Posttraumatic Infection following Open Fractures. *J Orthop Trauma*. 2017 Feb;31(2):78-84. doi: 10.1097/BOT.0000000000000730. PMID: 27755339.
265. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, Hernandez-Morales A, Lancaster J, Lessor L, et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Sep 22;61(10):00954-17. doi: 10.1128/AAC.00954-17.

266. Sigmund IK, Dudareva M, Watts D, Morgenstern M, Athanasou NA, McNally MA. Limited diagnostic value of serum inflammatory biomarkers in the diagnosis of fracture-related infections. *Bone Joint J.* 2020 Jul;102-B(7):904-911.
doi: 10.1302/0301-620X.102B7.BJJ-2019-1739.R1. PMID: 32600147.
267. Street TL, Sanderson ND, Atkins BL, et al. Molecular diagnosis of orthopaedic device infection direct from sonication fluid by metagenomic sequencing. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2334–2347.
268. Steinmetz S, Wernly D, Moerenhout K, Trampuz A, Borens O. Infection after fracture fixation. *EFORT Open Rev.* 2019 Jul 15;4(7):468-475.
doi: 10.1302/2058-5241.4.180093. PMID: 31423330; PMCID: PMC6667977.
269. Sun CY, Che YJ, Lu SJ. Preparation and application of collagen scaffold-encapsulated silver nanoparticles and bone morphogenetic protein 2 for enhancing the repair of infected bone. *Biotechnol Lett.* 2015 Feb;37(2):467-73.
doi: 10.1007/s10529-014-1698-8.
270. Scharf M, Walter N, Rupp M, Alt V. Treatment of Fracture-Related Infections with Bone Abscess Formation after K-Wire Fixation of Pediatric Distal Radius Fractures in Adolescents-A Report of Two Clinical Cases. *Children (Basel).* 2023 Mar 18;10(3):581.
doi: 10.3390/children10030581.
271. Sliepen J, Onsea J, Zalavras CG, Depypere M, Govaert GAM, Morgenstern M, et al. What is the diagnostic value of the Centers for Disease Control and Prevention criteria for surgical site infection in fracture-related infection? *Injury.* 2021 Oct;52(10):2879-2885.
doi: 10.1016/j.injury.2021.08.009
272. Steinmetz S, Wernly D, Moerenhout K, Trampuz A, Borens O. Infection after fracture fixation. *EFORT Open Rev.* 2019;4(7):468-75.
doi: 10.1302/2058-5241.4.180093.

273. Stevenson MC, Slater JC, Sagi HC, Palacio Bedoya F, Powers-Fletcher MV. Diagnosing Fracture-Related Infections: Where Are We Now? *J Clin Microbiol.* 2022;Feb 16;60(2):0280720.
doi: 10.1128/JCM.02807-20. PMID: 34133893
274. Taki H, Krkovic M, Moore E, Abood A, Norrish A. Chronic long bone osteomyelitis: diagnosis, management and current trends. *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* 2016;77(10):161-164.
DOI: 10.12968/hmed.2016.77.10.161
275. Ter Boo G-JA, Grijpma DW, Moriarty TF, et al. Antimicrobial delivery systems for local infection prophylaxis in orthopedic- and trauma surgery. *Biomaterials.* 2015;52(1):113–125.
doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.020.
276. Tipton CD, Wolcott RD, Sanford NE, et al. Patient genetics is linked to chronic wound microbiome composition and healing. *PLoS Pathog.* 2020;16:1008511.
277. Torbert JT, Joshi M, Moraff A, Matuszewski PE, Holmes A, Pollak AN, O'Toole RV. Current bacterial speciation and antibiotic resistance in deep infections after operative fixation of fractures. *J Orthop Trauma.* 2015 Jan;29(1):7-17.
doi: 10.1097/BOT.000000000000158. PMID: 24854665.
278. Tomizawa T, Ishikawa M, Bello-Irizarry SN, de Mesy Bentley KL, Ito H, Kates SL, et al. Biofilm Producing *Staphylococcus epidermidis* (RP62A Strain) Inhibits Osseous Integration Without Osteolysis and Histopathology in a Murine Septic Implant Model. *J Orthop Res.* 2020 Apr;38(4):852-860.
doi: 10.1002/jor.24512.
279. Thakore RV, Greenberg SE, Shi H, Foxx AM, Francois EL, Prablek MA, Nwosu SK, et al. Surgical site infection in orthopedic trauma: A case-control study evaluating risk factors and cost. *J Clin Orthop Trauma.* 2015 Dec;6(4):220-6.
doi: 10.1016/j.jcot.2015.04.004.

280. Tkhilaishvili T, Lombardi L, Klatt AB, Trampuz A, Di Luca M. Bacteriophage Sb-1 enhances antibiotic activity against biofilm, degrades exopolysaccharide matrix and targets persisters of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Dec;52(6):842-853.
doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.006..
281. Trampuz A, Renz N. Pocket guide: diagnosis & treatment of pji iff/proimplant foundation. Berlin: PRO-IMPLANT Foundation; 2017.
282. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, et al. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:457.1–9.
283. Ukai T, Hamahashi K, Uchiyama Y, Kobayashi Y, Watanabe M. Retrospective analysis of risk factors for deep infection in lower limb Gustilo-Anderson type III fractures. *J Orthop Traumatol*. 2020 Jul 18;21(1):10.
doi: 10.1186/s10195-020-00549-5.
284. Van Belkum A, Gros MF, Ferry T, Lustig S, Laurent F, Durand G, et al. Novel strategies to diagnose prosthetic or native bone and joint infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(3):391–405.
DOI: 10.1080/14787210.2021.1967745
285. Van den Kieboom J, Bosch P, Plate JDJ, Ijpma FFA, Kuehl R, McNally MA, et al. Diagnostic accuracy of serum inflammatory markers in late fracture-related infection. *Bone Jt J*. 2018;100-b(12):1542–1550.
doi: 10.1302/0301-620x.100b12.bjj-2018-0586.r1.
286. Vijayakumar AB, Reddy YP, Suphala B, Gopalakrishnan A, Vinod Kumar CS. Microbiological and antibiotic profile of osteomyelitis in tertiary care hospital. *International Journal of Surgery*. 2021;8:910–914.
287. Vanvelk N, Morgenstern M, Moriarty TF, Richards RG, Nijs S, Metsemakers WJ. Preclinical in vivo models of fracture-related infection: a systematic review and critical appraisal. *Eur Cell Mater*. 2018 Oct 17;36:184-199.

- doi: 10.22203/eCM.v036a14. PMID: 30329147.
288. Walter N, Rupp M, Hierl K, Pfeifer C, Kerschbaum M, Hinterberger T, et al.. Long-term patient-related quality of life after fracture-related infections of the long bones. *Bone Joint Res.* 2021;10(5):321-7.
doi: 10.1302/2046-3758.105.BJR-2020-0532.
289. Wang B, Xiao X, Zhang J, Han W, Hersi S A, Tang X. Epidemiology and microbiology of fracture-related infection: a multicenter study in Northeast China. *J Orthop Surg Res.* 2021;16(1):490.
doi: 10.1186/s13018-021-02629-6.
290. Wang W, Zuo R, Long H, et al. Advances in the Masquelet technique: Myeloid-derived suppressor cells promote angiogenesis in PMMA-induced membranes. *Acta Biomater.* 2020;108:223–236.
doi: 10.1016/j.actbio.2020.03.010.
291. Whitehouse MR, McDaid C, Kelly MB, Moran CG, Costa ML. The effect of timing of antibiotic delivery on infection rates related to open limb fractures: a systematic review. *Emerg Med J.* 2017;34:613-620.
doi: 10.1136/emermed-2016-205900.
292. Whiting PS, Galat DD, Zirkle LG, Shaw MK, Galat JD. Risk factors for infection after intramedullary nailing of open tibial shaft fractures in low- and middle-income countries. *Journal of Orthopaedic Trauma.* 2019;33:234–239. (10.1097/BOT.0000000000001441)
293. Wong JSH, Lee ALH, Fang C, Leung HCH, Liu AHY, So RCK, Outcomes of fracture-related infections - do organism, depth of involvement, and temporality count? *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2022 Sep-Dec;30(3):10225536221118519.
doi: 10.1177/10225536221118519.
294. Xie J, Wang W, Fan X, Li H, Wang H, Liao R, et al. Effects of PMMA spacer loaded with varying vancomycin concentrations on bone regeneration in the Masquelet technique. *Sci Rep.* 2022;12(1):42-55.
DOI 10.1038/s41598-022-08381-z

295. Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, Nigro S, Avanzi O, Mercadante MT, et al. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. *J Clin Microbiol.* 2014 Dec;52(12):4176-82.
doi: 10.1128/JCM.02140-14. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25232155; PMCID: PMC4313283.
296. Yoon YC, Oh CW, Cho JW, Oh JK. Early definitive internal fixation for infected nonunion of the lower limb. *J Orthop Surg Res.* 2021 Oct 20;16(1):632.
doi: 10.1186/s13018-021-02785-9.
297. Yun HC, Murray CK, Nelson KJ, Bosse MJ. Infection after orthopaedic trauma: prevention and treatment. *J Orthop Trauma.* 2016;30(Suppl 3):21–26.
doi: 10.1097/bot.0000000000000667
298. Young S, et al. Risk Factors for Infection after Intramedullary Nail Operations in Low- and Middle-income Countries. *World J Surg.* 2013;37:349–355.
299. Zalavras CG, Aerden L, Declercq P, Belmans A, Metsemakers WJ. Ninety-Day Follow-up Is Inadequate for Diagnosis of Fracture-related Infections in Patients with Open Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2022 Jan 1;480(1):139-146.
doi: 10.1097/CORR.0000000000001911.
300. Zelle BA. CORR Insights®: Ninety-Day Follow-up Is Inadequate for Diagnosis of Fracture-related Infections in Patients with Open Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2022 Jan 1;480(1):147-149.
doi: 10.1097/CORR.0000000000001964. PMID: 34463659; PMCID: PMC8673983.
301. Zhang H, Li X, Li J, et al. SDF-1 mediates mesenchymal stem cell recruitment and migration via the SDF-1/CXCR4 axis in bone defect. *J. Bone Miner. Metab.* 2021;39:126–138. doi: 10.1007/s00774-020-01122-0.
302. Zhang Z, Liu P, Wang W, Wang S, Li B, Li J, et al. Epidemiology and Drug Resistance of Fracture-Related Infection of the Long Bones of the

Extremities: A Retrospective Study at the Largest Trauma Center in Southwest China. *Front Microbiol.* 2022 Jul 12;13:923735. doi: 10.3389/fmicb.2022.923735. PMID: 35903480; PMCID: PMC9315197.

303. Zhao X Q, Wan H Y, Qin H J, Jiang N, Yu B. Interleukin-6 versus common inflammatory biomarkers for diagnosing fracture-related infection: utility and potential influencing factors. *J Immunol Res.* 2021;14:616-38. doi: 10.1155/2021/1461638.
304. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS.* 2017 Apr;125(4):353-364. doi: 10.1111/apm.12687.