

Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы)

С.П. Миронов, А.В. Цискарашвили, Д.С. Горбатюк

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of contemporary traumatology and orthopedics (literature review)

S.P. Mironov, A.V. Tsiskarashvili, D.S. Gorbatiuk

National Medical Research Center of Traumatology And Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation

В работе рассматривается проблема хронического остеомиелита с позиций, в ряде случаев обходимых либо не учитываемых практикующими врачами. Представлены микробиологические, клинико-фармакологические, патоморфологические и патофизиологические аспекты воспалительного процесса костной ткани. В представленном обзоре также изложены иммунологические особенности течения хронического остеомиелита, а также современный взгляд на данное заболевание как на междисциплинарную проблему.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, антибиотикотерапия, резистентность микроорганизмов, воспаление, биохимический каскад, микробные биопленки, инфекционный процесс костной ткани, клетки-персистеры, патоморфология хронического остеомиелита, остеобласт, остеокласт, *Staphylococcus aureus*, иммунология

The paper discusses the problem of chronic osteomyelitis from the positions that are either circumvented or not taken into account by practitioners. Microbiological, clinical, pharmacological, pathomorphological and pathophysiological aspects of the inflammatory process of bone tissue are presented. The review also outlines the immunological features of the chronic osteomyelitis course, as well as a contemporary view on this disease as an interdisciplinary problem.

Keywords: chronic osteomyelitis, antibiotic therapy, resistance of microorganisms, inflammation, biochemical cascade, microbial biofilms, bone tissue infectious process, persistent cells, chronic osteomyelitis pathomorphology, osteoblast, osteoclast, *Staphylococcus aureus*, immunology

ВВЕДЕНИЕ

Хронический остеомиелит в настоящее время считается одним из тяжелейших заболеваний опорно-двигательного аппарата, несмотря на достигнутый уровень развития медицинской помощи [1, 2]. Число больных остеомиелитом, по данным различных авторов [3, 4], составляет 3–5 % от числа пациентов с заболеваниями костей в целом. При этом инвалидизация пациентов достигает 50–90 %. Проблема хронического остеомиелита требует междисциплинарного подхода с обязательным участием не только травматологов-ортопедов,

но также клинических фармакологов, микробиологов, специалистов в области биохимии и остеопороза. За последние годы в литературе появляется информация о микробиологических, биохимических, иммунологических исследованиях, позволяющая пересмотреть привычные подходы к лечению данного заболевания. Попыткой обобщить имеющиеся данные и существенно углубить понимание проблемы хронического посттравматического остеомиелита является данный обзор литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы был проведен в сентябре–октябре 2018 года по базе научных статей PubMed. Поиск проводился по ключевым словам: *chronic osteomyelitis, staphylococcus aureus, inflammation, osteoblast, antibiotics, microbiology, immunology, osteoporosis*. Из полученной выборки отбирались те статьи, которые соответствовали тематике исследования, предпочтение отдавалось работам 2010–2018 гг. включительно.

В случае необходимости в указанную выборку добавлялись более ранние работы, раскрывающие те аспекты лечения хронического посттравматического остеомиелита, которые остаются неизменными и актуальными на сегодняшний день.

Для уточнения основных аспектов работы и получения дополнительной информации производился целевой поиск работ по ссылкам, представленным в уже найденных материалах. Данные работы включены в список литературы на общих основаниях.

Особенности и сущность хронического посттравматического остеомиелита

Остеомиелит как заболевание: общеклинические сведения

Инфекционный процесс в целом определяется как антагонистическое взаимодействие макроорганизма и микроорганизмов [5]. Пристальное внимание к нему обусловлено не только непрерывной эволюцией обоих

антагонистов, но также и тем, что появление и развитие новых методов лечения, связанных с имплантацией систем и устройств, неизбежно сталкивается с проблемами микробной колонизации. Непрерывная же эволюция как макро-, так и микроорганизма влечет за собой появление новых клинических и патогенетических особенностей и форм уже изученных процессов. В травматологии и ортопедии данная проблема является, вероятно, даже более актуальной, чем во многих других направлениях медицины, в связи с необходимостью предупреждения возможных инфекционных осложнений таких манипуляций, как остеосинтез различными фиксаторами, установка имплантатов из различных искусственных материалов, биоинженерных систем, имплантация комплексов тканей [6].

Термин «инфекция» был введен в медицину в 1841 г. Х.В. Гюфеландом (H.W. Hufeland) и терминологически обозначает факт проникновения патогена в макроорганизм (заражение), локализация возбудителя в организме и собственно инфекционный процесс. Последний характеризуется последовательным чередованием ряда стадий состояния инфекционной раны, начиная от собственно повреждения с контаминацией и инфицированием и заканчивая восстановлением поврежденных структур. По данным ряда авторов [7], даже в условиях травматической раны микробная флора является обязательным участником процесса ее очищения, однако при дисбалансе количественного и качественного состава патогена, с одной стороны, и местного иммунитета макроорганизма, с другой, указанная флора становится ведущим компонентом, резко замедляя и извращая течение процессов, происходящих в травматической ране [8], а именно:

- воспаления и очищения раны с участием макро- и микрофагов, Т- и В-лимфоцитов и других клеток иммунной защиты;
- развития грануляционной ткани с формированием новообразованной микрососудистой сети и началом синтеза фибробластами внеклеточного матрикса;
- рубцевания и эпителизации (для ран кожных покровов).

Число больных остеомиелитом, по данным различных авторов [3], составляет 3–5 % от числа пациентов с заболеваниями костей в целом. При этом инвалидизация пациентов достигает 50–90 %. [1]. Частота встречаемости остеомиелита, по данным авторов [9], составляет 44 % от всех гнойно-воспалительных заболеваний конечностей. Указанная частота имеет тенденцию к увеличению, чему способствует рост числа дорожно-транспортных происшествий, военных конфликтов, нарушения работы иммунной системы и действие соответствующих факторов (например, экологических либо вирусных), изменения со стороны микрофлоры, вызывающей гнойно-воспалительные процессы (в частности, изменение спектра антибиотикорезистентности). Лечение хронического остеомиелита должно быть комплексным и включать в себя следующие мероприятия:

- 1) корректную противомикробную терапию;
- 2) адекватную хирургическую обработку ран (в том числе операционных), соблюдение принципов асептики и антисептики;
- 3) восстановление кровоснабжения в тканях, подвергающихся риску гнойно-воспалительных изменений либо уже затронутых ими;

4) стабильную фиксацию костных отломков и фрагментов [3].

Хронический остеомиелит можно рассматривать не только как самостоятельное заболевание, но и как одно из тяжелейших посттравматических осложнений при лечении переломов длинных костей. Это вызвано не только значительной частотой открытых переломов с обширными повреждениями мягких тканей и сопутствующей контаминацией микроорганизмами. Так, открытые переломы длинных костей осложняются развитием хронического остеомиелита в 25 % случаев, огнестрельные переломы – в 5,3–27 %, после операций остеосинтеза и эндопротезирования – в 1–17 % (по данным разных авторов) [10]. По данным других работ, около 7 % «чистых» ортопедических операций на костях осложняются развитием послеоперационного остеомиелита [11], но при наличии загрязненных (в различной степени) ран эта частота значительно выше. Так, после лечения открытых переломов длинных трубчатых костей, сопровождающихся обширным разрушением мягких тканей пораженного сегмента, остеомиелит развивается в 21–46,2 % случаев, а после открытой репозиции закрытых переломов – в 7,6–13,2 % случаев [12].

Для длительно существующего хронического гнойно-некротического процесса характерно чередование обострений и ремиссий, затем происходит нарушение опороспособности и функции конечности, а в дальнейшем развиваются патологические изменения не только в костных, но и в мягкотканых структурах – другими словами, во всех анатомических и структурных образованиях конечности в целом либо отдельного ее сегмента.

К настоящему моменту патоморфологические изменения костной ткани при хроническом остеомиелите изучены достаточно полно. К ним относятся ишемические повреждения вследствие нарушения кровоснабжения, регистрируемые как микро-, так и макроскопически. Также характерны следующие особенности:

- формирование некрозов костной ткани;
- формирование секвестров;
- вовлечение в гнойно-воспалительный процесс окружающих кость мягких тканей;
- замедление и искажение репаративного остеогенеза.

Инвалидизация пациентов с хроническим остеомиелитом обусловлена развитием всех вышеперечисленных изменений, что требует поиска новых и совершенствования имеющихся методов диагностики и лечения.

Невозможно не отметить потенцирующее действие разнообразных имплантатов (в частности, пластин, винтов, стержней) и эндопротезов на риск и скорость развития хронического остеомиелита, так как остеосинтез металлоконструкциями – одна из особенностей современной травматологии и ортопедии. В 30 % случаев возникающая раневая инфекция приводит к необходимости удаления металлоконструкции, развитию хронического остеомиелита, стойкой утрате трудоспособности. Лечение представляет собой длительный, многоэтапный и достаточно тяжелый для пациента процесс, при этом нужного клинического результата удается добиться далеко не всегда [13]. В последнее время отмечается рост частоты заболеваемости хрониче-

ческим остеомиелитом, при этом сохраняется высокая частота рецидивов (10–40 %) [14].

Этиопатогенез, спектр возбудителей и эпидемиология хронического посттравматического остеомиелита

Клинически гнойный процесс при посттравматическом остеомиелите тесно связан с нарушениями макро- и микроциркуляции в очаге поражения костной ткани, при этом развивается дополнительный некроз мягких тканей, непосредственно вовлеченных в зону повреждения. Таким образом, формируется своеобразный «порочный круг», а именно: в силу гнойно-некротического процесса ухудшается регионарное кровообращение и микроциркуляция в тканях, что ведет к локальной ишемии тканей и увеличению объема некротического поражения [15, 16].

У пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом отмечается как морфологическая деформация артерий, так и обеднение микрососудистого русла в виде снижения количества кровеносных сосудов и уменьшения их калибра. Снижение интенсивности кровоснабжения в пораженном сегменте подтверждается также данными ультразвуковых и радионуклидных методов исследования [15]. В дальнейшем развиваются стеноз и окклюзия сосудов, что существенно затрудняет процессы репарации в зоне имеющегося инфекционного процесса и перелома, удлиняет сроки консолидации отломков и, таким образом, способствует поддержанию инфекционного процесса и затрудняет его лечение [17]. Считается, что возникающая при этом хроническая гипоксия тканей служит причиной иммуносупрессии и, как следствие, синдрома системной воспалительной реакции [11, 18, 19]. При этом происходит неконтролируемая генерализованная продукция провоспалительных цитокинов TNF- β , IL-1 β , а также растворимых (плазменных) рецепторов цитокинов, а также усиление спонтанной адгезии лейкоцитов к эндотелию и их миграции через эндотелиальный барьер под действием провоспалительных медиаторов. К клеточным молекулам адгезии, экспрессируемым на эндотелии, относятся следующие: межклеточные молекулы адгезии (ICAM-1 и ICAM-2); тромбоцито-эндотелиальные молекулы адгезии (PECAM-1), сосудистая молекула адгезии (VCAM-1), молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC – main histocompatibility complex) I и II класса [20, 21, 22].

В настоящее время в литературе данные об эпидемиологии хронического посттравматического остеомиелита имеют определенные ограничения. В проанализированных работах присутствуют сведения о встречаемости (в процентном отношении) данной нозологической формы среди гнойно-воспалительных заболеваний конечностей [9] или только костей [3] как части опорно-двигательного аппарата. Часто указываются [23] достаточно обобщенные данные, например, о когортах пациентов, находящихся в зоне риска (в частности, с сахарным диабетом либо состоянием иммуносупрессии), при этом исчерпывающая статистика по заболеваемости не приводится. Подобные сведения недостаточно иллюстративны для планирования и организации медицинской помощи на практике, в частности определения требуемых ее объемов.

Также авторы многих работ, посвященных данной тематике (в том числе послуживших основой для напи-

сания данного обзора), делают акцент именно на спектр возбудителей хронического посттравматического остеомиелита и их антибиотикорезистентности, однако не сообщают статистику по общей заболеваемости им.

Hogan и соавт. [24] приводят лишь общие данные по частоте встречаемости инфекционных осложнений после хирургических вмешательств по поводу открытых переломов. Однако отмечено, что частота гнойно-воспалительных осложнений, в том числе обсуждаемой нозологии, зависит от степени тяжести перелома – от 1 % при условно «простых» (с малым объемом разрушенной костной ткани) до 55 % при тяжелых переломах с множеством отломков и массивным нарушением кровоснабжения в пострадавшей костной ткани, что создает подходящие условия для развития хронического посттравматического остеомиелита.

Таким образом, эпидемиология хронического посттравматического остеомиелита является предметом для дальнейшего исследования, в отличие от микробиологических, клинических и иных аспектов самого заболевания. Можно предложить к исследованию такие медико-статистические параметры как первичная заболеваемость, заболеваемость хроническим посттравматическим остеомиелитом и процентное соотношение наблюдаемых исходов у:

- всех пациентов травматологического профиля;
- пациентов с открытыми переломами длинных трубчатых и иных костей;
- пациентов с травмами определенных сегментов и анатомических областей, в том числе открытыми переломами;
- пациентов с сочетанной, комбинированной и множественной травмой.

По мнению большинства авторов, основным патогеном остеомиелита и гнойного артрита взрослого населения является *Staphylococcus aureus*, который идентифицируется от 30 до 75 % случаев, при этом речь идет об одном виде, а не о более крупном таксоне [27, 28]. При остеомиелите детского возраста преобладают *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Kingella kingae* [27]. Считается, что доминирование золотистого стафилококка объясняется целым рядом экспрессируемых факторов, способствующих его адгезии к элементам внеклеточного матрикса. *S. aureus* продуцирует белки-адгезины (FNBP, fibronectin-binding protein; CNA, collagen-binding protein и др.), способствующие фиксации микроорганизма на матриксе макроорганизма, что является обязательным условием для дальнейшего прогрессирования инфекционного процесса [28].

Семейство *Enterobacter*, объединяющее множество родов и видов микроорганизмов, также вызывает остеомиелит достаточно часто (совокупно до 23 % случаев) [29]. Сюда относятся роды *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*. За ними следуют представители рода *Pseudomonas* и семейства *Streptococcae*: первые встречаются в 9 % случаев и являются типичными представителями нозокомиальных инфекций. Вторые являются основными возбудителями инфекционного процесса у детей, однако регистрируются и у взрослых также до 9 % случаев, преимущественно при контактном остеомиелите у больных сахарным диабетом [30].

Наряду со *S. aureus*, доминирование которого в микробиоценозах инфекционных очагов бесспорно, велика доля также коагулазонегативных стафилококков. Самыми распространенными из них являются *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* – данные микроорганизмы были выделены соответственно у 21,7 и 20,0 % пациентов, имеющих закрытые и огнестрельные переломы плечевой кости [26].

Hogan и соавт. [24] приводят следующие данные относительно спектра возбудителей хронического посттравматического остеомиелита, несколько отличающиеся составом доминирующих микроорганизмов. Авторы приводят данные как для родов и семейств, так и для изолированных видов *S. epidermidis* и *S. aureus* с учетом их резистентности либо чувствительности к метициллину, что продиктовано клиническим значением именно данных микроорганизмов: *S. epidermidis* (MSSE¹) – 30 %, *S. aureus* (MSSA²) – 29 %, MRSE³ – 13 %, *Enterococcus spp.* – 7,0 %, MRSA⁴ – 6,0 %, *Enterobacter* – 5,45 %, *Pseudomonas* – 5,0 %, другие – 4,6 %.

Патоморфология инфекционного процесса в костной ткани

Течение инфекционного процесса в костной ткани патогенетически и морфологически близко к инфекционному процессу в других тканях, в том числе и раневому процессу. Существенным отличием такого процесса является первичный механизм повреждения костной и параоссальных тканей. Так, в случае развития раневой инфекции пусковым механизмом является механическая травма, а усугубление и тяжесть процесса определяется микробной инвазией, а в случае остеомиелитического процесса повреждающим фактором является микробная агрессия. Патогенез хронического остеомиелита основан на сочетании данных факторов (механической травмы с нарушением микроциркуляции в зоне перелома и собственно микробной агрессии), которые усугубляют друг друга [31]. До настоящего времени не изучена в полной мере проблема тропности микроорганизмов к костным структурам при гематогенных остеомиелитах длинных и плоских костей скелета [32].

Следует отдельно отметить важность участия остеобластов в иммунном ответе. Иммунная роль исторически не приписывалась данным клеткам, однако в настоящее время известно об их подобных способностях: они вырабатывают воспалительные цитокины и хемокины в ответ на инфекцию (что было показано на примере *S. aureus*) [33].

Считается, что при остеомиелитах (в том числе гематогенных) этиологическими возбудителями инфекции является множество разнородных популяций и видов бактерий, что позволяет сделать вывод о том, что возможность инвазии определяется не родовыми и видовыми факторами патогенности, а нарушениями локального гомеостаза, иммунитета, микроциркуляции [34]. Так, в метафизарных отделах длинных

трубчатых костей в месте перехода артериального русла в венозный ламинарный кровоток сменяется турбулентным, что создает благоприятные условия для локальной микробной инвазии [35]. Дальнейшим определяющим фактором внедрения является относительное обеднение данных отделов сосудистого русла фагоцитирующими клетками и неполноценность эндотелиальной выстилки, что позволяет бактериям неизменно транслоцироваться в окружающую сосуды ткань [36]. В настоящее время существует точка зрения, что гиперергическая реакция иммунной системы способна создавать условия для дальнейшего распространения инфекции [37]. Это реализуется при помощи каскада биохимических механизмов, начинающихся с продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8⁵, ФНО⁶) моноцитами, нейтрофилами [38] и ведущих к избыточному накоплению матриксных металлопротеиназ (ММП) [39]. Данные ферменты относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, синтезируются и секретируются разнообразными клеточными представителями, включая мезенхимальные стромальные клетки, остеобласты, фибробласты, лейкоциты, фагоциты. Основной их функцией является модулирование обмена белков матрикса, участие в морфогенезе тканей с их резорбцией и ремоделированием, а также процессах адгезии, дифференцировки и пролиферации клеток [39]. В обычных условиях данные ММП синтезируются в незначительных количествах, однако при их гиперпродукции наступает дисбаланс данного механизма, результирующий в резорбции и деградации межклеточного матрикса. Поскольку избыточное количество ММП (в частности МПП-2 и МПП-9, желатиназа-А и желатиназа-В соответственно) нарушает репаративный гистогенез [40], то при продолжающейся микробной инвазии деструктивные изменения в кости непрерывно нарастают. Аналогичная роль МПП описана в процессах разрушения хрящевой ткани при ревматоидных заболеваниях, где ведущая роль принадлежит МПП-1, МПП-8, МПП-13 (другие названия соответственно: коллагеназа I типа, коллагеназа нейтрофилов, стромиелизин-3) [39]. Именно данной особенностью можно объяснить быструю гибель гиалинового хряща при переходе инфекционного процесса в полость сустава при остеомиелитических поражениях либо первичных гнойных артритах. С другой стороны, важным фактором патогенеза может быть снижение гуморального и клеточного звеньев иммунитета, что подтверждается данными о высокой смертности ВИЧ-инфицированных пациентов от осложненного течения инфекций опорно-двигательного аппарата, в том числе при инфекции нетипичной микрофлорой [41]. Кроме того, некоторые возбудители (прежде всего, *S. aureus*) могут вызывать гиперпродукцию воспалительных цитокинов остеобластами, изменяя и потенциально извращая иммунный ответ. К числу таких цитокинов относятся ИЛ-6, ИЛ-12, различные хемокины, факторы роста, а также молекулы CD40 и МНС II (рис. 1) [42].

¹ MSSE – methicillin-sensitive staphylococcus epidermidis, метициллин-чувствительный эпидермальный стафилококк.

² MSSA – methicillin-sensitive staphylococcus aureus, метициллин-чувствительный золотистый стафилококк.

³ MRSE – methicillin-resistant staphylococcus epidermidis, метициллин-резистентный эпидермальный стафилококк.

⁴ MRSA – methicillin-resistant staphylococcus aureus, метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

⁵ ИЛ – интерлейкин.

⁶ ФНО – фактор некроза опухолей (TNF, tumor necrosis factor).

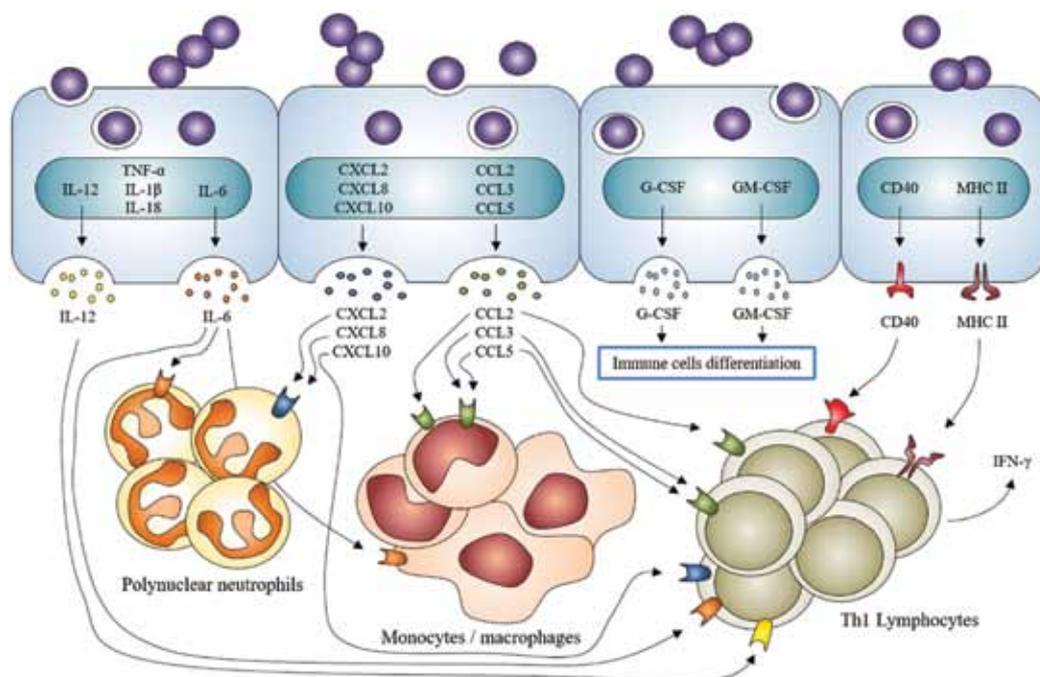


Рис. 1. Разнообразные каскады воспалительных реакций, запускаемых *S. aureus* при инфицировании остеобластов. IL – интерлейкины; CXCL, CCL – хемокины; G-CSF, GM-CSF – факторы роста. Дополнительно происходит активация и рост численности макрофагов, которые тоже выступают в роли «мишеней» для *S. aureus* [42]

Кроме того, при нарушениях иммунитета, характерных для серповидно-клеточной анемии, лимфогранулематоза и других системных заболеваний крови, облегчается инвазия атипичных сальмонелл или грибковых микроорганизмов. Наиболее часто выявляемый возбудитель инфекции – *S. aureus* – обладает целым рядом специфичных свойств, в частности, способностью адгезироваться к элементам внеклеточного матрикса [28]. На фоне гиперпродукции металлопротеиназ стафилококк негативно влияет как на матрикс, так и на клеточные элементы костной ткани, активируя различные механизмы дифференцировки и активации остеокластов, угнетая пролиферацию и вызывая апоптотическую гибель остеобластов, результатом чего является прогрессирующий остеолит, разрушение костной ткани, что способствует дальнейшей инвазии и размножению микроорганизма. Спектр разрушительного действия *S. aureus* на остеобласты обусловлен следующими механизмами:

- снижение пролиферации остеобластов;
- снижение продукции ферментов (лабораторно определяется сниженный уровень щелочной фосфатазы) и компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген типа 1, остеокальцин, остеопонтин, остеоонектин (данные получены на моделях инфицирования остеобластов *S. aureus in vitro*) [42].

Нарушение процесса минерализации костной ткани: в культурах инфицированных *S. aureus* остеобластов минерализация шла в меньших объемах, чем в контрольной группе [43].

Группой авторов было показано, что убитые ультрафиолетовым излучением клетки *S. aureus*, находящиеся на поверхности титанового имплантата, улучшали адгезию остеобластов, а также их дифференцировку и минерализацию костной ткани, что поставило под сомнение однозначность воздействия *S. aureus* на данные клетки. Jin и соавт. сделано предположение, что подобное воздей-

ствие *S. aureus* на остеобласты опосредовано микроРНК [43]. Понимание точного механизма данного явления может быть предметом дальнейших исследований; прежде всего, актуален вопрос, какие факторы угнетают, а какие – стимулируют активность остеобластов.

Внедрение *S. aureus* в остеобласты опосредовано связыванием возбудителя с соответствующими белками на поверхности последних (рис. 2). Поглощенные бактерии «ускользают» в цитоплазму клетки и представляют собой достаточно трудную «мишень» для иммунной системы, в дальнейшем вызывая также апоптоз клетки. Внимания заслуживает тот факт, что данный механизм работает только на живых клетках – в эксперименте внедрение патогена в убитые остеобласты не происходило [45]. Считается, что способность *S. aureus* вызывать апоптоз остеобластов не зависит от степени подавления их активности. Данные в пользу этого получены авторами, исследовавшими *in vitro* процесс инфицирования остеобластов указанным возбудителем [46]. В остеобластах, инфицированных *S. aureus*, апоптоз запускается лигандом TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand). Указанный лиганд взаимодействует с «рецепторами смерти» DR4 и DR5, экспрессирующимися в инфицированных *S. aureus* остеобластах, соответственно активируя апоптотические сигнальные пути, в частности каспазу-8 и каспазу-9; в качестве одного из финальных «звеньев цепи» активируется каспаза-3 (рис. 3).

Кроме апоптотического, возможен также и некротический путь гибели остеобласта, ключевыми факторами в котором являются продуцируемые *S. aureus* токсины: PSMα и PSMβ (PSMs), а также δ-токсин и α-токсин [47]. Данные факторы не задействуют сигнальные каскады, а непосредственно повреждают мембрану остеобласта; таким образом, два пути гибели остеобласта при инфицировании *S. aureus* протекают независимо друг от друга.

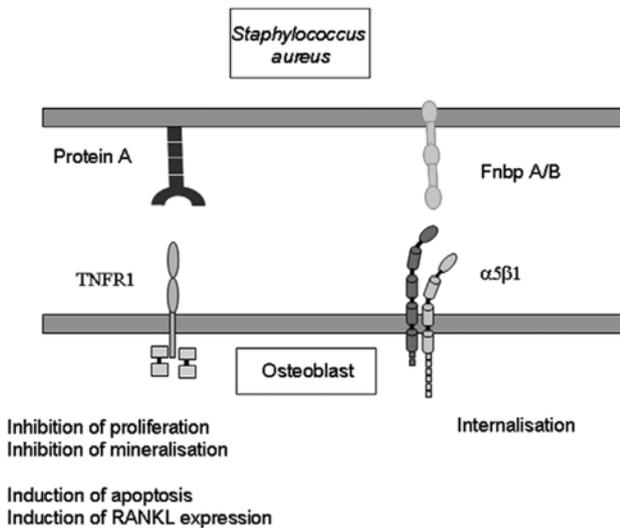


Рис. 2. Молекулярные факторы *S. aureus*, участвующие во взаимодействии с остеобластами [35]. Протеин А возбуждителя непосредственно связывается с рецептором TNFR-1 остеобластов, активирующим каскад клеточных реакций, результатом которых является апоптоз. Fnbp A/B – фибронектин-связывающие белки являются своеобразными «якорями», взаимодействующими с интегрином $\alpha 5\beta 1$. Показано, что в отсутствие Fnbp A/B адгезия *S. aureus* протекает крайне медленно. Кроме указанных механизмов, *S. aureus* повышает экспрессию RANKL-лигандов, что ведет к усилению резорбции кости остеокластами и ее разрушению, механизм данного взаимодействия в настоящее время исследуется

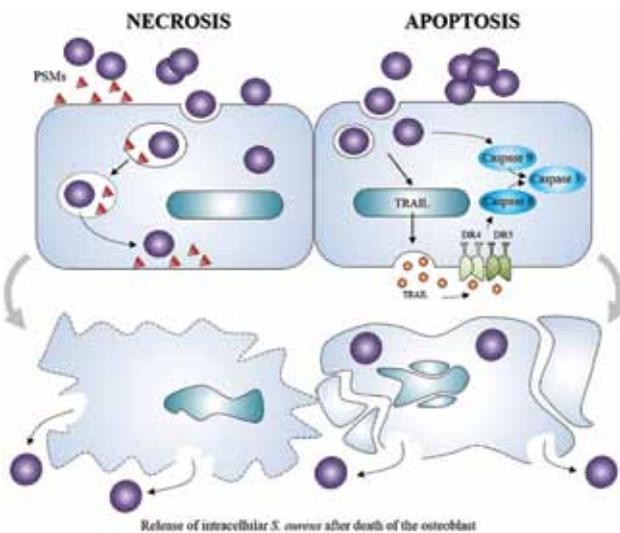


Рис. 3. Индукция гибели клетки (osteoblast) после инфицирования *S. aureus*, слева – некроз, справа – апоптоз. После гибели остеобласта *S. aureus* выходит в межклеточный матрикс и может инфицировать другие остеобласты [42]

Клинически значимой и заслуживающей внимания особенностью *S. aureus* является способность влиять на остеокластогенез. Посредством данного механизма возбудитель способен дополнительно разрушать костную ткань; механизм состоит из двух основных биохимических воздействий: инфицированный *S. aureus* остеобласт не только увеличивает синтез лиганда RANK-L и sRANK-L (растворимая форма указанного лиганда), но также и снижает продукцию остеопротегерина (OPG), поскольку нарушается синтез микро РНК, модулирующих продукцию данного фактора. Таким образом, *S. aureus* опосредованно повышает остеокластогенез путем взаимодействия с остеобластами. Также в качестве ауто- и паракринного фактора, повышающего продукцию RANK-L, выступает

простагландин E2 (PGE2), синтезирующийся инфицированными *S. aureus* остеобластами в больших количествах [48]. Данный простагландин связывается с собственным же рецептором остеобласта EP4, что ведет к дополнительному синтезу RANK-L-лигандов [50] (рис. 4).

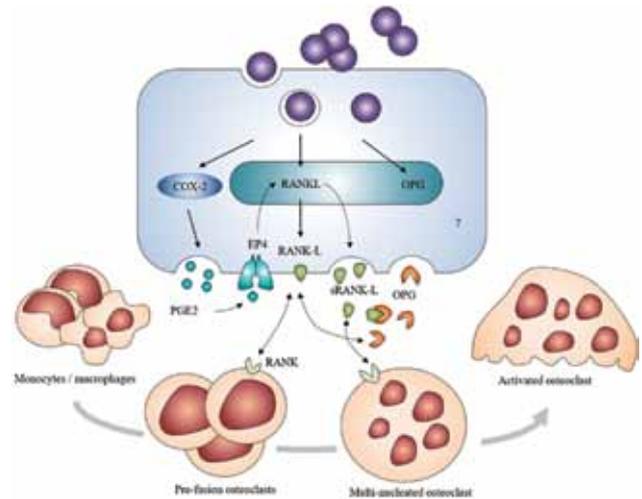


Рис. 4. Стимуляция остеокластогенеза факторами, синтезируемыми инфицированным *S. aureus* остеобластом. COX-2 – циклооксигеназа-2. Активируя несколько биохимических путей, *S. aureus* стимулирует дифференцировку моноцитов и макрофагов в «зрелые» остеокласты, что усиливает резорбцию костной ткани [42]

Следует отметить, что адгезия к остеобластам не является исключительной особенностью *S. aureus*. Подобным механизмом обладает и семейство энтеробактерий, «использующих» пили IV типа, фимбрии I типа, группы поверхностных протеинов (так называемых самораспознающих транспортеров – self-associating autotransporters, SAAT) [50], а при состоявшейся адгезии они способны наращивать продукцию эффекторных белков специфического цитотоксического действия – эндотоксинов, что также способствует развитию инфекционного очага и прогрессированию остеомиелитического процесса. Кроме указанных патогенов, такой механизм присутствует у рода *Pseudomonas* и семейства *Streptococcae* [31].

Весьма важна способность отдельных возбудителей не только противостоять фагоцитозу, но и выживать в фагоцитированном состоянии. Во многом данный фактор объясняет частоту хронизации остеомиелитического процесса. Так, золотистый стафилококк способен персистировать в макрофагах и остеобластах, при этом снижается производство внутриклеточных активных форм кислорода, активность щелочной фосфатазы в остеобластах, а фагоцитарная активность макрофагов по сравнению с неинфицированными клетками повышается. Более подробно механизмы защиты золотистого стафилококка при фагоцитозе его макрофагом представлены на рисунке 5.

Аналогичную возможность *S. aureus* инфицировать не только остеобласты, но и эпителиальные, эндотелиальные клетки, лейкоциты подтверждают имеющиеся данные [52]. Подобные механизмы свойственны и для других патогенов, причем в ряде случаев они оказывают антиапоптотическое действие на макрофаг – такими свойствами, обладает, например, *Edwardsiella tarda*. В других случаях, наоборот, инфицирование макрофага приводит к быстрой гибели последнего, что характерно для *S. typhimurium*.

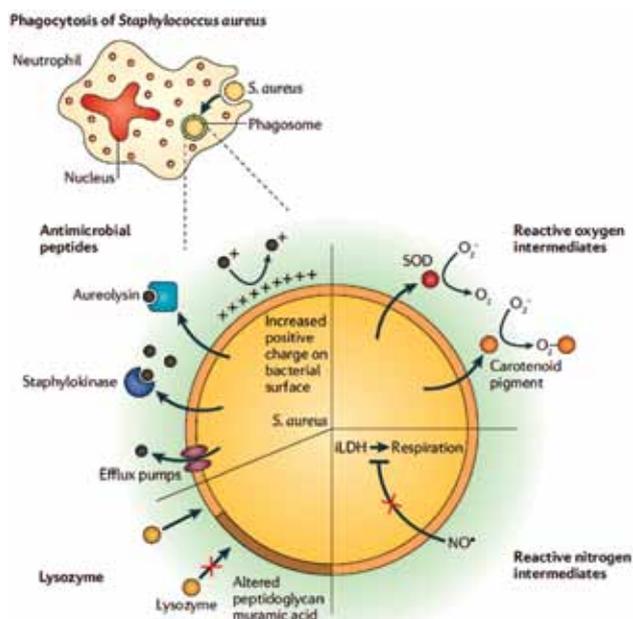


Рис. 5. Механизмы защиты *S. aureus* при фагоцитозе [51]. Слева сверху: иллюстрация процесса фагоцитоза *S. aureus* макрофагом. Справа внизу: механизмы защиты. Ареолизин (aureolysin) блокирует противомикробные пептиды макрофага, которые также отталкиваются положительно заряженной мембраной клетки возбудителя, а проникая через клеточную стенку, удаляются молекулярными насосами (efflux pumps). Лизоцим (lysozyme), вырабатываемый макрофагом, не способен взаимодействовать с клеточной стенкой *S. aureus*, содержащей в себе муравовую кислоту (muramic acid). *S. aureus* также блокирует каротиноидный пигмент макрофага за счет секреции супероксиддисмутаз (SOD), препятствующих образованию опасных для возбудителя активных форм кислорода. Наконец, за счет секреции индуцибельной лактат-дегидрогеназы (inducible lactate dehydrogenase, iLDH) *S. aureus* нечувствителен к воздействию т.н. активных соединений азота (reactive nitrogen intermediates), функцией которых является блокирование клеточного дыхания бактериальной клетки – таким образом, дыхательный процесс продолжается

Биопленки и их влияние на терапию и течение гнойно-воспалительных осложнений

Широко известен факт, что развитие хронического остеомиелита неразрывно связано с формированием биопленок, защищающих микроорганизмы как от иммунного ответа со стороны организма-хозяина, так и от воздействия антибиотиков, что существенно затрудняет задачу лечения подобных гнойно-воспалительных процессов. Формирование биопленок – одна из форм адаптации бактерий к изменяющимся условиям внешней среды (вторая форма – существование в виде отдельных клеток). Бактериальные клетки в биопленках окружены экзополисахаридным матриксом, в котором также содержатся экзогенные вещества: пептидные и белковые молекулы, соли, внеклеточная ДНК. Биопленки могут формировать как вирулентные микроорганизмы (самый яркий пример – *Staphylococcus aureus*), так и условно-патогенные (оппортунистические), такие как *Staphylococcus epidermidis* [53]. Бактерии в форме отдельных клеток («планктонная» форма или planktonic cells) подвержены воздействию иммунных агентов и антибиотиков, в то время как биопленка, как указано выше, нивелирует действие данных факторов [54]. В частности, чувствительность бактерий в биопленках к антибиотикам в 100-1000 раз ниже, чем у «планктонных» форм, что требует увеличения концентрации применяемых антибиотиков в сопоставимое число раз [55]. В силу этого лабораторные методы определения чувствительности бактерий к антибиотикам не могут быть

применены, поскольку полученные данные не соответствуют наблюдаемым в клинике результатам терапии.

Основные этапы формирования биопленок в настоящее время изучены достаточно хорошо.

1. Обратимое прикрепление (адгезия) к поверхности. «Планктонные» клетки, существующие в свободно плавающем виде, стремятся прикрепиться к поверхности для образования биопленки. В качестве поверхности может выступать как раневая поверхность (мягкие ткани либо костная ткань), так и любые медицинские имплантаты и устройства. Среди задействованных в данном процессе механизмов – электростатические, гидрофобные, Ван-дер-Ваальсовы силы.

2. Необратимое (перманентное) прикрепление к поверхности. На данном этапе происходит не только «фиксация» бактерий на поверхности, но и начинается обмен генами, дифференциация бактерий, что обеспечивает в дальнейшем их выживаемость.

3. Формирование слизистого защитного матрикса/биопленки. Состав матриксной слизи может варьировать, однако его основными компонентами являются полисахариды, белки, гликолипиды и бактериальная ДНК. В дальнейшем от сформированных биопленок постоянно отделяются планктонные бактерии, микроколонии и фрагменты самой биопленки, которые могут рассеиваться и образовывать новые колонии.

Хронология образования биопленок характеризуется достаточно сходным течением:

- 1) присоединение (адгезия) происходит в течение нескольких минут;
- 2) прочно присоединенные к субстрату микроколонии создаются в течение 2–4 часов;
- 3) выработка внеклеточных полисахаридов (формирование матрикса) занимает 6–12 часов;
- 4) окончательное формирование биопленки занимает 2–4 дня;
- 5) восстановление биопленки после механического разрушения происходит в течение 24 часов.

Как уже было сказано, бактерии в составе биопленок менее чувствительны не только к антибиотикам, но и к иммунному ответу со стороны макроорганизма. Положение усугубляется тем, что фагоциты макроорганизма не только испытывают затруднения при уничтожении бактерий в биопленке, но и сами подвергаются инактивации.

Процесс формирования биопленок можно разделить на две основных фазы: первичная (обратимая) адгезия бактерий к субстрату (например, поверхности эндопротеза либо металлоконструкции) и вторичная (необратимая) адгезия. Установлено, что применение антибиотиков (линезолид, ванкомицин, даптомицин) в минимальных ингибирующих концентрациях (MIC⁷) способно предотвратить фазу первичной адгезии. Для сравнения: при добавлении антибиотиков к уже сформированной биопленке, т.е. во вторую фазу, данный эффект не достигался даже при концентрациях антибиотиков, в 100 раз больших, чем MIC [56].

Следует, однако, отметить, что Stewart и другими авторами [57] получены данные о том, что определенные виды антибиотиков могут проникать через биопленку, несмотря на то, что в любом случае их концентрация внутри биопленки значительно ниже, чем в окружающем растворе. Так, было показано, что молекулы даптомицина, регистрируемые с помощью флуоресцентной метки, могут проникать через обра-

⁷ MIC – minimum inhibitory concentration.

зованную *S. epidermidis* биопленку с коэффициентом диффузии около 28 %. Ванкомицин и рифампицин, по данным указанных авторов, способны «преодолевать» искусственную биопленку, образованную стафилококками, уже в терапевтических концентрациях. Аналогичные наблюдения сделаны в экспериментах *in vitro* для ванкомицина [58]. Таким образом, опровергается точка зрения, что матрикс биопленки представляет собой сугубо механическое препятствие для молекул антибиотиков. Тем не менее, значимой гибели бактериальных клеток в биопленке не выявлялось, несмотря на присутствие антибиотиков в эффективных (терапевтических) концентрациях [59]. Следовательно, эффект биопленок заключается скорее в инактивации антибиотика, чем в создании для него механического барьера.

Ряд исследователей считают, что выходом из данного положения может служить использование комбинаций антибиотиков вместо изолированных препаратов, в особенности на ранних этапах адгезии, когда она еще обратима. Parra-Ruiz и соавт. показали с использованием фармакокинетическо-фармакодинамической модели (pharmacokinetic/pharmacodynamic model, PK/PD), что ни моксифлоксацин в дозировке 400 мг каждые 24 ч., ни даптомицин в высоких дозах (10 мг/кг каждые 24 ч.) по отдельности значимо не влияли на рост биопленок, однако при комбинации данных препаратов наблюдался либо резко усиливался бактерицидный эффект [60]. С полученными данными согласуются и результаты исследования [61], в которой аналогичные наблюдения сделаны для сочетания Телаванцина (Telavancin) со следующими препаратами: ванкомицином, тейкопланином, линезолидом и моксифлоксацином. Моксифлоксацин, по данным приведенных работ, является наиболее эффективным (по бактерицидному эффекту) препаратом, при условии использования его в комбинации с другими. Также целесообразно использовать такие комбинации препаратов, как кларитромицин + цефазолин или ванкомицин; линезолид + даптомицин, а также сочетания рифампицина

с другими препаратами – линезолидом, цефазолином, оксациллином, ванкомицином, гентамицином, азитромицином, ципрофлоксацином, фузидовой кислотой (при необходимости терапии биопленок, образованных бактериями рода *Staphylococcus*). Таким образом, единственным эффективным вариантом антибиотикотерапии биопленок является использование комбинаций препаратов.

В настоящее время имеются данные ряда исследований *in vivo*, выполненных на лабораторных животных. Так, в исследовании [62] отражены результаты терапии MRSA – имплантассоциированной инфекции комбинациями рифампицина с линезолидом и ванкомицином. Ни один из антибиотиков не давал положительного клинического эффекта, будучи примененным по отдельности, однако комбинация препаратов, назначенная через 4 недели после начала инфекционного процесса и продолжавшаяся 21 день, была успешной. Saleh-Mghir и соавт. получили сходный результат на кроликах, работая с комбинациями рифампицин + ванкомицин + даптомицин [63].

Для биопленок характерно присутствие т.н. клеток-персистеров, представляющих собой метаболически неактивные клетки, обеспечивающие выживание популяции в условиях, летальных для большинства клеток в биопленке [64]. Количество таких клеток не превышает 1–5 % от общей клеточной массы, оно увеличивается преимущественно в стационарную фазу. Такие клетки становятся антибиотикотолерантными за счет резкого замедления всех физиологических и биохимических процессов клетки, на которые могут воздействовать антибиотики. Данный механизм не следует путать с антибиотикорезистентностью, опосредованной изменением «мишеней» антибиотиков, синтезом нейтрализующих ферментов и т.д. Кроме того, известно, что бактерицидные антибиотики преимущественно действуют на активно делящиеся клетки, а в отношении персистеров, большинство белков которых временно прекращает работу, данные препараты будут оказывать только бактериостатический эффект [65].

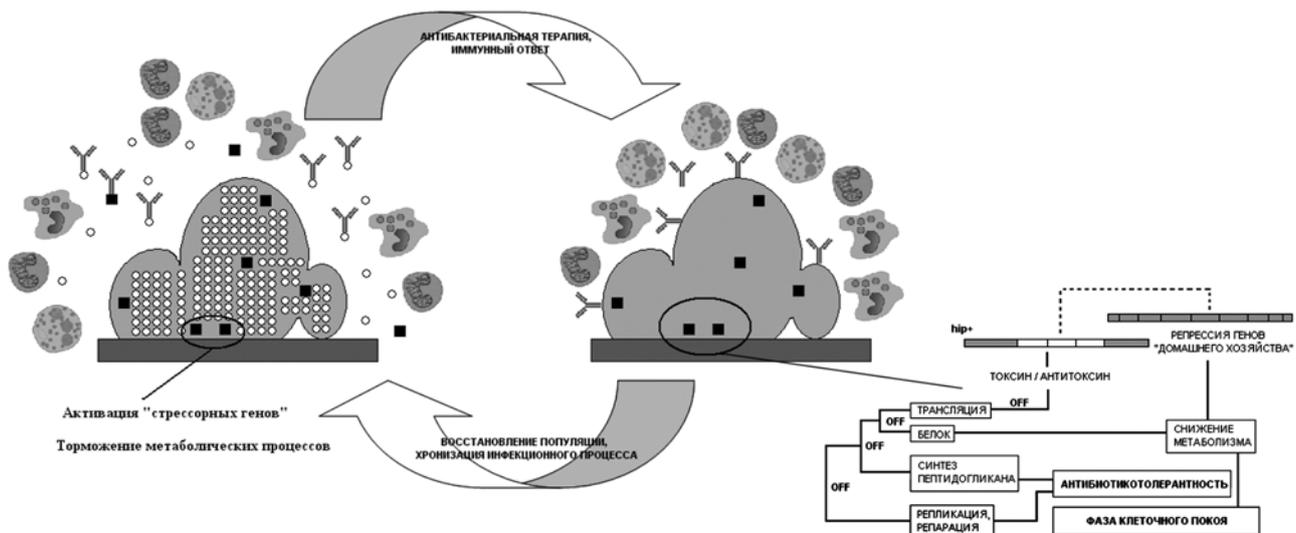


Рис. 6. Механизм персистирования бактериальной популяции (белые точки) на основе клеток-персистеров (черные квадраты) за счет их сниженного метаболизма. Схема Гостева и соавт. [66] на основе рисунка из книги «Biofilms, Infection, and Antimicrobial Therapy» edited by John L. Pace et. al., 2006 (p. 245, Fig. 12.3)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический посттравматический остеомиелит по состоянию на сегодняшний день остается значимой про-

блемой травматологии и ортопедии. За счет характерных особенностей инфекционного процесса в костной ткани

лечение одними лишь «классическими» методами гнойной хирургии и травматологии оказывается недостаточным. Микроорганизмы, вызывающие хронический остеомиелит, обладают целым «арсеналом» средств защиты и сохранения своей популяции, при этом различные процессы деструкции костной ткани протекают синхронно, усиливая друг друга. Так, помимо развития «собственно» инфекционного процесса с гнойно-воспалительными реакциями может иметь место усиление резорбции костной ткани, формирование устойчивости ко всё новым антимикробным препаратам, а также развитие популяций возбудителей как биологических сообществ с формированием биопленок, равно как и разрушение матрикса костной ткани под действием собственных металлопротеиназ клеток иммунной системы.

Для решения данной проблемы требуется междисциплинарный подход с участием и сотрудничеством не

только травматологов-ортопедов, но и иммунологов, микробиологов, клинических фармакологов, а также исследователей в области фундаментальных наук, в частности цитологии и биохимии, фармакологической химии, материаловедения и других. Основными направлениями перспективных исследований являются поиск и синтез новых антибактериальных препаратов, совершенствование методов хирургической санации тканей в ходе оперативных вмешательств, разработка и совершенствование методов борьбы с биопленками (физических, механических, лекарственных и иных), блокирование патологических (извращенных) иммунных и остеорезорбтивных реакций, а также поиск, разработка и совершенствование методов профилактики развития хронического посттравматического остеомиелита у пациентов как до травмы, так и в ходе ее первичного оперативного лечения.

Финансирование и конфликт интересов. Авторы не получали финансирования на проведение данной работы. Конфликта интересов нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ишутов И., Алексеев Д. Основные принципы озонотерапии в лечении пациентов с хроническим остеомиелитом // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4, № 2. С. 314-320.
2. Eid A.J., Barbari E.F. Osteomyelitis: review of pathophysiology, diagnostic modalities and therapeutic options // J. Med. Liban. 2012. Vol. 60, No 1. P. 51-60.
3. Антисептики и биодеградирующие имплантаты в лечении хронического послеоперационного остеомиелита / Н.А. Кузнецов, В.Г. Никитин, Е.Б. Телешова, А.А. Мильчаков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2009. № 5. С. 31-35.
4. Calhoun J.H., Manring M.M., Shirliff M. Osteomyelitis of the long bones // Semin. Plast. Surg. 2009. Vol. 23, No 2. P. 59-72. DOI: 10.1055/s-0029-1214158.
5. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. Инфекционные болезни. Руководство. 2-е изд. СПб.: Питер, 2001. 569 с.
6. Инфекционные осложнения как показатель смены вариантов лечения в травматологии и ортопедии / Э.Б. Гатина, М.И. Митронин, И.Ф. Ахтямов, Б.Г. Зиятдинов, Т.А. Кильметов, И.К. Еремин // Практическая медицина. 2013. Т. 2, № 1-2 (69). С. 34-36.
7. Раны и раневая инфекция: руководство для врачей / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 592 с.
8. Guo S., DiPietro L.A. Factors affecting wound healing // J. Dent. Res. 2010. Vol. 89, No 3. P. 219-229. DOI: 10.1177/0022034509359125.
9. Амирасланов Ю.А., Светухин А.М., Борисов И.В. Современные принципы хирургического лечения хронического остеомиелита (лекция) // Инфекции в хирургии. 2004. Т. 2, № 1. С. 8-13.
10. Brause V. Infections with prostheses in bones and joints. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Ed. / Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Philadelphia, Churchill Livingstone, Elsevier. 2010. Vol. 1. Part II. Section K. P. 1469.
11. Хронический остеомиелит и его лечение / А.В. Рак, Г.Д. Никитин, С.А. Линник, В.В. Хаймин, Д.В. Кравцов, П.П. Ромашов, В.И. Жданова // VII съезд травматологов-ортопедов России: тез. докл. Новосибирск, 2002. Т. 1. С. 355-356.
12. Outcomes in open tibia fractures: relationship between delay in treatment and infection / M. Khatod, M.J. Botte, D.B. Hoyt, R.S. Meyer, J.M. Smith, W.H. Akeson // J. Trauma. 2003. Vol. 55, No 5. P. 949-954. DOI: 10.1097/01.TA.0000092685.80435.63.
13. Использование чрескостного остеосинтеза в лечении хронического остеомиелита у детей / А.В. Губин, Н.М. Ключин, А.А. Коркин, А.Н. Коюшков // Илизаровские чтения: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием "Актуальные вопросы травматологии и ортопедии детского возраста". Курган, 2013. С. 54-55.
14. Pelvic osteomyelitis in children / J. Kumar, M. Ramachandran, D. Little, M. Zenios // J. Pediatr. Orthop. B. 2010. Vol. 19, No 1. P. 38-41. DOI: 10.1097/BPB.0b013e328332f4b5.
15. Слободской А.Б., Осинцев Е.Ю. Дополнительные возможности улучшения кровообращения при хроническом посттравматическом остеомиелите // Новые технологии в медицине: тез. науч.-практ. конф. Курган, 2000. Ч. 2. С. 57-58.
16. Применение активированного протеина С в лечении больных с тяжелым сепсисом / Б.Р. Гельфанд, С.В. Яковлев, А.И. Ярощцкий, Д.Н. Проценко, Ю.Я. Романовский // Инфекции в хирургии. 2004. Т. 2, № 1. С. 20-27.
17. Пересльщких П.Ф. Патогенез гематогенного и посттравматического остеомиелита (экспериментально-теоретические аспекты). Иркутск: [б. и.], 2002. 122 с.
18. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Экстремальное состояние организма: элементы теории и практические проблемы на клинической модели тяжелой сочетанной травмы. СПб.: Эскулап, 1997. 288 с.
19. Гучев И.А., Клочков О.И. Антибактериальная терапия нетяжелой внебольничной пневмонии // Военно-медицинский журнал. 2003. № 11. С. 19-24.
20. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб., 2000. Т. 1-2. 231 с.
21. Human CRP gene polymorphism Influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease / D.J. Bull, N. Serrano, F. Zito, L. Jones, H.E. Montgomery, A. Rumley, P. Sharma, G.D. Lowe, M.J. World, S.E. Humphries, A.D. Hingorani // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003. Vol. 23, No 11. P. 2063-2069. DOI: 10.1161/01.ATV.0000084640.21712.9C.
22. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme / L. Verstrepen, T. Bekaert, T.L. Chau, J. Tavernier, A. Chariot, R. Beyaert // Cell. Mol. Life Sci. 2008. Vol. 65, No 19. P. 2964-2978. DOI: 10.1007/s00018-008-8064-8.
23. Chronic long bone osteomyelitis: diagnosis, management and current trends / H. Taki, M. Krkovic, E. Moore, A. Abood, A. Norrish // Br. J. Hosp. Med. (Lond). 2016. Vol. 77, No 10. P. C.161-C164. DOI: 10.12968/hmed.2016.77.10.C161.
24. Hogan A., Heppert V.G., Suda A.J. Osteomyelitis // Arch. Orthop. Trauma Surg. 2013. Vol. 133, No 9. P. 1183-1196. DOI: 10.1007/s00402-013-1785-7.
25. Therapeutic aspects of chronic bone infections and management challenges / Ch. Diémé, L. Sarr, A.B. Guèye, N.F. Coulibaly, A. Sané, A. Ndiaye, S. Sèye // Open Journal of Orthopaedics. 2014. Vol. 4. P. 21-26. URL: <http://www.scirp.org/journal/ojo>; <http://dx.doi.org/10.4236/ojo.2014.42004>.
26. Микрофлора хронического остеомиелита плечевой кости / Н.М. Ключин, З.С. Науменко, Л.В. Розова, Д.С. Леончук // Гений ортопедии. 2014. № 3. С. 57-59.
27. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in acute musculoskeletal infection in children: a game changer / K.L. Vander Have, B. Karmazyn, M. Verma, M.S. Caird, R.N. Hensinger, F.A. Farley, J.P. Lubicky // J. Pediatr. Orthop. 2009. Vol. 29, No 8. P. 927-931. DOI: 10.1097/BPO.0b013e3283181bd1e0c.
28. Flock J.I. Extracellular-matrix-binding proteins as targets for the prevention of Staphylococcus aureus infections // Mol. Med. Today. 1999. Vol. 5, No 12. P. 532-537.
29. Microbiology of bone and joint infections in injecting drug abusers / D.C. Allison, P.D. Holtom, M.J. Patzakis, C.G. Zalavras // Clin. Orthop. Relat. Res. 2010. Vol. 468, No 8. P. 2107-2112. DOI: 10.1007/s11999-010-1271-2.

30. Conrad D.A. Acute hematogenous osteomyelitis // *Pediatr. Rev.* 2010. Vol. 31, No 11. P. 464-471. DOI: 10.1542/pir.31-11-464.
31. Дзюба Г.Г. Ортопедическая хирургия остеомиелитических кокситов : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.15. Новосибирск, 2017. 44 с.
32. Ribeiro M., Monteiro F.J., Ferraz M.P. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions // *Biomater.* 2012. Vol. 2, No 4. P. 176-194. DOI: 10.4161/biom.22905.
33. Wright K.M., Friedland J.S. Differential regulation of chemokine secretion in tuberculous and staphylococcal osteomyelitis // *J. Bone Miner. Res.* 2002. Vol. 17, No 9. P. 1680-1690. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.9.1680.
34. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis / M.F. Termaat, P.G. Raijmakers, H.J. Scholten, F.C. Bakker, P. Patka, H.J. Haarman // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2005. Vol. 87, No 11. P. 2464-2471. DOI: 10.2106/JBJS.D.02691.
35. Jansson A., Jansson V., von Liebe A. Pediatric osteomyelitis // *Orthopade.* 2009. Vol. 38, No 3. P. 283-294. DOI: 10.1007/s00132-008-1402-6.
36. Mader J., Calhoun J. Osteomyelitis. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Ed. / Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000.
37. Von Eiff C., Peters G., Neumann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci // *Lancet Infect. Dis.* 2002. Vol. 2, No 11. P. 677-685.
38. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб. : Фолиант, 2008. 549 с.
39. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замятчик, И.А. Фастова // *Вестник новых медицинских технологий.* 2011. Т. 18, № 2. С. 86-89.
40. Зависимость активности ММП в раневом экссудате крыс от состояния тканей раны на начальных этапах раневого процесса / М.В. Протасов, Л.В. Смагина, О.В. Галибин, Г.П. Пинаев, И.В. Воронкина // *Цитология.* 2008. Т. 50, № 10. С. 882-886.
41. Tehranzadeh J., Ter-Oganesyan R.R., Steinbach L.S. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part I: infectious musculoskeletal conditions // *Skeletal Radiology.* 2004. Vol. 33, No 5. P. 249-259. DOI: 10.1007/s00256-004-0764-z.
42. Josse J., Velard F., Gangloff S.C. Staphylococcus aureus vs. Osteoblast: Relationship and Consequences in Osteomyelitis // *Front Cell Infect. Microbiol.* 2015. Vol. 5. P. 85. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00085.
43. The role of MicroRNA, miR-24, and its Target CHI3L1 in Osteomyelitis Caused by Staphylococcus aureus / T. Jin, Y. Lu, Q.X. He, H. Wang, B.F. Li, L.Y. Zhu, Q.Y. Xu // *J. Cell. Biochem.* 2015. Vol. 116, No 12. P. 2804-2813. DOI: 10.1002/jcb.25225.
44. Staphylococcus aureus protein A binds to osteoblasts and triggers signals that weaken bone in osteomyelitis / T. Claro, A. Widaa, M. O'Seaghda, H. Mijalovic, T.J. Foster, F.J. O'Brien, S.W. Kerrigan // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, No 4. P. e18748. DOI: 10.1371/journal.pone.0018748.
45. Mechanisms of Staphylococcus aureus invasion of cultured osteoblasts / J.K. Ellington, S.S. Reilly, W.K. Ramp, M.S. Smeltzer, J.F. Kellam, M.C. Hudson // *Microb. Pathog.* 1999. Vol. 26, No 6. P. 317-323. DOI: 10.1006/mpat.1999.0272.
46. Intracellular Staphylococcus aureus induces apoptosis in mouse osteoblasts / K.A. Tucker, S.S. Reilly, C.S. Leslie, M.C. Hudson // *FEMS Microbiol. Lett.* 2000. Vol. 186, No 2. P. 151-156. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09096.x.
47. Delta-toxin production deficiency in Staphylococcus aureus: a diagnostic marker of bone and joint infection chronicity linked with osteoblast invasion and biofilm formation / F. Valour, J.P. Rasigade, S. Trouillet-Assant, J. Gagnaire, A. Bouaziz, J. Karsenty, C. Lacour, M. Bes, S. Lustig, T. Bénet, C. Chidiac, J. Etienne, F. Vandenesch, T. Ferry, F. Laurent; Lyon BJI Study Group // *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21, No 6. P. 568. e1-11. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.01.026.
48. Staphylococcus aureus induces expression of receptor activator of NF-kappaB ligand and prostaglandin E2 in infected murine osteoblasts / S.N. Somayaji, S. Ritchie, M. Sahræi, I. Marriott, M.C. Hudson // *Infect. Immun.* 2008. Vol. 76, No 11. P. 5120-5126. DOI: 10.1128/IAI.00228-08.
49. Local osteogenic expression of cyclooxygenase-2 and systemic response in porcine models of osteomyelitis / J.K. Johansen, T.M. Iburg, O.L. Nielsen, P.S. Leifsson, K. Dahl-Petersen, J. Koch, D. Frees, B. Aalbæk, P.M. Heegaard, H.E. Jensen // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2012. Vol. 97, No 3-4. P. 103-108. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2012.01.002.
50. Hierarchical involvement of various GGDEF domain proteins in rdar morphotype development of Salmonella enterica serovar Typhimurium / A. Kader, R. Simm, U. Gerstel, M. Morr, U. Römling // *Mol. Microbiol.* 2006. Vol. 60, No 3. P. 602-616. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05123.x.
51. Thwaites G.E., Gant V. Are bloodstream leukocytes Trojan Horses for the metastasis of Staphylococcus aureus? // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 9, No 3. P. 215-222. DOI: 10.1038/nrmicro2508.
52. Hamza T., Li B. Differential responses of osteoblasts and macrophages upon Staphylococcus aureus infection // *BMC Microbiol.* 2014. Vol. 14. P. 207. DOI: 10.1186/s12866-014-0207-5.
53. Aparna M.S., Yadav S. Biofilms: microbes and disease // *Braz. J. Infect. Dis.* 2008. Vol. 12, No 6. P. 526-530.
54. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // *Science.* 1999. Vol. 284, No 5418. P. 1318-1322. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318.
55. Mataraci E., Dosler S. In vitro activities of antibiotics and antimicrobial cationic peptides alone and in combination against methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012. Vol. 56, No 12. P. 6366-6371. DOI: 10.1128/AAC.01180-12.
56. Jacqueline C., Caillon J. Impact of microbial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections // *J. Antimicrob. Chemother.* 2014. Vol. 69, No Suppl. 1. P. i37-40. DOI: 10.1093/jac/dku254.
57. Stewart P.S., Davison W.M., Steenbergen J.N. Daptomycin rapidly penetrates a Staphylococcus epidermidis biofilm // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53, No 8. P. 3505-3507. DOI: 10.1128/AAC.01728-08.
58. Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria / R.O. Darouiche, A. Dhir, A.J. Miller, G.C. Landon, I.I. Raad, D.M. Musher // *J. Infect. Dis.* 1994. Vol. 170, No 3. P. 720-723. DOI: 10.1093/infdis/170.3.720.
59. Zheng Z., Stewart P.S. Penetration of rifampin through Staphylococcus epidermidis biofilms // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46, No 3. P. 909-903. DOI: 10.1128/aac.46.3.900-903.2002.
60. Activities of high-dose daptomycin, vancomycin, and moxifloxacin alone or in combination with clarithromycin or rifampin in a novel in vitro model of Staphylococcus aureus biofilm / J. Parra-Ruiz, C. Vidaillac, W.E. Rose, M.J. Rybak // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54, No 10. P. 4529-4534. DOI: 10.1128/AAC.00455-10.
61. Gander S., Kinnaird A., Finch R. Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. Vol. 56, No 2. P. 337-343. DOI: 10.1093/jac/dki198.
62. Euba G., Rouse M.S., del Pozo J.L. Linezolid treatment of staphylococcus aureus experimental foreign body osteomyelitis // *Abstracts of the 49th annual ICAAC meeting. San-Francisco, 2009. Abstract B-1322.*
63. Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus / A. Saleh-Mghir, C. Müller-Serieys, A. Dinh, L. Massias, A.C. Crémieux // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011. Vol. 55, No 10. P. 4589-4593. DOI: 10.1128/AAC.00675-11.
64. Pace J.L., Rupp M.E., Finch R.G. Biofilms, infection, and antimicrobial therapy. London: Boca Raton, Fla, Taylor & Francis, 2006.
65. Möker N., Dean C.R., Tao J. Pseudomonas aeruginosa increases formation of multidrug-tolerant persister cells in response to quorum-sensing signaling molecules // *J. Bacteriol.* 2010. Vol. 192, No 7. P. 1946-1955. DOI: 10.1128/JB.01231-09.
66. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции // *Журнал инфектологии.* 2010. Т. 2, № 3. С. 4-15.

REFERENCES

1. Ishutov I., Alekseev D. Osnovnye printsipy ozonoterapii v lechenii patsientov s khronicheskim osteomielitom [The main principles of ozonotherapy in the treatment of patients with chronic osteomyelitis]. *Vestnik Eksperimentalnoi i Klinicheskoi Khirurgii.* 2011, vol. 4, no. 2, pp. 314-320. (in Russian)
2. Eid A.J., Berbari E.F. Osteomyelitis: review of pathophysiology, diagnostic modalities and therapeutic options. *J. Med. Liban.,* 2012, vol. 60, no. 1, pp. 51-60.
3. Kuznetsov N.A., Nikitin V.G., Teleshova E.B., Milchakov A.A. Antiseptiki i biodegradiruiushchie implantaty v lechenii khronicheskogo posleoperatsionnogo osteomielita [Antiseptics and biodegrading implants in the treatment of chronic postoperative osteomyelitis]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova,* 2009, no. 5, pp. 31-35. (in Russian)
4. Calhoun J.H., Manring M.M., Shirliff M. Osteomyelitis of the long bones. *Semin. Plast. Surg.,* 2009, vol. 23, no. 2, pp. 59-72. DOI: 10.1055/s-0029-1214158.
5. Rakhmanova A.G., Neverov V.A., Prigozhina V.K. *Infektsionnye bolezni. rukovodstvo. 2-e izd.* [Infectious Diseases. Manual. 2nd Ed.]. SPb., Piter, 2001, 569 p. (in Russian)
6. Gatina E.B., Mitronin M.I., Akhtiamov I.F., Ziatdinov B.G., Kilmotov T.A., Eremin I.K. *Infektsionnye oslozhneniia kak pokazatel smeny variantov lecheniia v travmatologii i ortopedii* [Infectious complications as an indicator of changing treatment options in traumatology and orthopaedics].

- Prakticheskaiia Meditsina*, 2013, vol. 2, no. 1-2 (69), pp. 34-36. (in Russian)
7. Kuzina M.I., Kostuchenok B.M., eds. *Rany i ranevaia infektsiia: rukovodstvo dlia vrachei* [Wounds and wound infection: guide for physicians]. M., Meditsina, 1990, 592 p. (in Russian)
 8. Guo S., Dipietro L.A. Factors affecting wound healing. *J. Dent. Res.*, 2010, vol. 89, no. 3, pp. 219-229. DOI: 10.1177/0022034509359125.
 9. Amiraslanov Iu.A., Svetukhin A.M., Borisov I.V. Sovremennye printsipy khirurgicheskogo lecheniia khronicheskogo osteomielita (lektsiia) [Modern principles of surgical treatment of chronic osteomyelitis (lecture)]. *Infektsii v Khirurgii*, 2004, vol. 2, no. 1, pp. 8-13. (in Russian)
 10. Brause B. *Infections with prostheses in bones and joints*. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, Elsevier, 2010, vol. 1, part II, section K, pp. 1469.
 11. Rak A.V., Nikitin G.D., Linnik S.A., Khaimin V.V., Kravtsov D.V., Romashov P.P., Zhdanova V.I. Khronicheskii osteomielit i ego lechenie [Chronic osteomyelitis and its treatment]. *VII Sezhd travmatologov-ortopedov Rossii: tez. dokl.* [Proc. VII Congress of traumatologists-orthopedists of Russia]. Novosibirsk, 2002, vol. 1, pp. 355-356. (in Russian)
 12. Khatod M., Botte M.J., Hoyt D.B., Meyer R.S., Smith J.M., Akeson W.H. Outcomes in open tibia fractures: relationship between delay in treatment and infection. *J. Trauma*, 2003, vol. 55, no. 5, pp. 949-954. DOI: 10.1097/01.TA.0000092685.80435.63.
 13. Gubin A.V., Kliushin N.M., Korkin A.A., Koiushkov A.N. Ispol'zovanie chreskostnogo osteosinteza v lechenii khronicheskogo osteomielita u detei [Transosseous osteosynthesis use in the treatment of chronic osteomyelitis in children]. *Ilizarovskie Chteniia: materialy vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem "Aktualnye Voprosy Travmatologii i Ortopedii Detskogo Vozrasta"* [Ilizarov Readings: materials of the All-Russian Scientific-practical Conference with international participation "Relevant Problems of Pediatric Traumatology and Orthopaedics"]. Kurgan, 2013, pp. 54-55. (in Russian)
 14. Kumar J., Ramachandran M., Little D., Zenios M. Pelvic osteomyelitis in children. *J. Pediatr. Orthop. B*, 2010, vol. 19, no. 1, pp. 38-41. DOI: 10.1097/BPB.0b013e328332f4b5.
 15. Slobodskoi A.B., Osintsev E.Iu. Dopolnitelnye vozmozhnosti uluchsheniia krovoobrashcheniia pri khronicheskom posttravmaticheskom osteomielite [An additional potential of circulation improvement for chronic posttraumatic osteomyelitis]. *Novyie Tekhnologii v Meditsine: tez. nauch.-prakt. konf.* [Proc. Scientific-practical Conference "New Technologies in Medicine"]. Kurgan, 2000, part 2, pp. 57-58. (in Russian)
 16. Gelfand B.R., Iakovlev S.V., Iaroshetskii A.I., Protzenko D.N., Romanovskii Iu.Ia. Primenenie aktivirovannogo proteina C v lechenii bolnykh s tiazhelym sepsisom [The use of activated protein C in the treatment of patients with severe sepsis]. *Infektsii v Khirurgii*, 2004, vol. 2, no. 1, pp. 20-27. (in Russian)
 17. Pereslytskikh P.F. *Patogenez gematogennogo i posttravmaticheskogo osteomielita (eksperimentalno-teoreticheskie aspekty)* [Pathogenesis of hematogenous and posttraumatic osteomyelitis (Experimental and theoretical aspects)]. Irkutsk, 2002, 122 p. (in Russian)
 18. Eriukhin I.A., Shliapnikov S.A. *Ekstremalnoe sostoiianie organizma: elementy teorii i prakticheskie problemy na klinicheskoi modeli tiazheloi sochetannoi travmy* [Organism's extreme condition: elements of theory and practical problems in the clinical model of severe concomitant injury]. SPb., Eskulap, 1997, 288 p. (in Russian)
 19. Guchev I.A., Klochkov O.I. Antibakterialnaia terapiia netiazheloi vnebolnichnoi pnevmonii [Antibacterial therapy of non-severe community-acquired pneumonia]. *Voенно-медический Журнал*, 2003, no. 11, pp. 19-24. (in Russian)
 20. Totolian A.A., Freidlin I.S. *Kletki immunnioi sistemy* [Cells of the immune system]. SPb., 2000, vol. 1-2, 231 p. (in Russian)
 21. Bull D.J., Serrano N., Zito F., Jones L., Montgomery H.E., Rumley A., Sharma P., Lowe G.D., World M.J., Humphries S.E., Hingorani A.D. Human CRP gene polymorphism Influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, vol. 23, no. 11, pp. 2063-2069. DOI: 10.1161/01.ATV.0000084640.21712.9C.
 22. Verstrepn L., Bekaert T., Chau T.L., Tavernier J., Chariot A., Beyaert R. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2008, vol. 65, no. 19, pp. 2964-2978. DOI: 10.1007/s00018-008-8064-8.
 23. 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, vol. 77, no. 10, pp. C.161-C164. DOI: 10.12968/hmed.2016.77.10.C161.
 24. Hogan A., Heppert V.G., Suda A.J. Osteomyelitis. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2013, vol. 133, no. 9, pp. 1183-1196. DOI: 10.1007/s00402-013-1785-7.
 25. Diémé Ch., Sarr L., Guèye A.B., Coulibaly N.F., Sané A., Ndiaye A., Sèye S. Therapeutic aspects of chronic bone infections and management challenges. *Open Journal of Orthopaedics*, 2014, vol. 4, pp. 21-26. URL: <http://www.scirp.org/journal/ojo>; <http://dx.doi.org/10.4236/ojo.2014.42004>.
 26. Kliushin N.M., Naumenko Z.S., Rozova L.V., Leonchuk D.S. Mikroflora khronicheskogo osteomielita plechevoi kosti [Microflora of chronic humeral osteomyelitis]. *Genij Ortopedii*, 2014, no. 3, pp. 57-59. (in Russian)
 27. Vander Have K.L., Karmazyn B., Verma M., Caird M.S., Hensinger R.N., Farley F.A., Lubicky J.P. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in acute musculoskeletal infection in children: a game changer. *J. Pediatr. Orthop.*, 2009, vol. 29, no. 8, pp. 927-931. DOI: 10.1097/BPO.0b013e3181bd1e0c.
 28. Flock J.I. Extracellular-matrix-binding proteins as targets for the prevention of Staphylococcus aureus infections. *Mol. Med. Today*, 1999, vol. 5, no. 12, pp. 532-537.
 29. Allison D.C., Holtom P.D., Patzakis M.J., Zalavras C.G. Microbiology of bone and joint infections in injecting drug abusers. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2010, vol. 468, no. 8, pp. 2107-2112. DOI: 10.1007/s11999-010-1271-2.
 30. Conrad D.A. Acute hematogenous osteomyelitis. *Pediatr. Rev.*, 2010, vol. 31, no. 11, pp. 464-471. DOI: 10.1542/pir.31-11-464.
 31. Dziuba G.G. *Ortopedicheskaia khirurgiia osteomieliticheskikh koksitov*. Avtoref. Diss. dokt. med. nauk [Orthopedic surgery of osteomyelitic coxites. Synopsis Dr. med. sci. diss.]. Novosibirsk, 2017. 44 s. (in Russian)
 32. Ribeiro M., Monteiro F.J., Ferraz M.P. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomater.*, 2012, vol. 2, no. 4, pp. 176-194. DOI: 10.4161/biom.22905.
 33. Wright K.M., Friedland J.S. Differential regulation of chemokine secretion in tuberculous and staphylococcal osteomyelitis. *J. Bone Miner. Res.*, 2002, vol. 17, no. 9, pp. 1680-1690. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.9.1680.
 34. Termaat M.F., Raijmakers P.G., Scholten H.J., Bakker F.C., Patka P., Haarman H.J. The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2005, vol. 87, no. 11, pp. 2464-2471. DOI: 10.2106/JBJS.D.02691.
 35. Jansson A., Jansson V., von Liebe A. Pediatric osteomyelitis. *Orthopade*, 2009, vol. 38, no. 3, pp. 283-294. DOI: 10.1007/s00132-008-1402-6.
 36. Mader J., Calhoun J. Osteomyelitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th Ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000.
 37. Von Eiff C., Peters G., Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect. Dis.*, 2002, vol. 2, no. 11, pp. 677-685.
 38. Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. *Tsitokiny* [Cytokines]. SPb., Foliant, 2008, 549 p. (in Russian)
 39. Rogova L.N., Shestermina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matriksnye metalloproteinazy, ikh rol v fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessakh (obzor) [Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review)]. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii*, 2011, vol. 18, no. 2, pp. 86-89. (in Russian)
 40. Protasov M.V., Smagina L.V., Galibin O.V., Pinaev G.P., Voronkina I.V. Zavisimost aktivnosti mmp v ranevom ekssudate krysa ot sostoiianiia tkanei rany na nachalnykh etapakh ranevogo protsessa [The dependence of MMP activity in the rats' wound exudate on the wound tissue condition at the initial stages of the wound process]. *Tsitologiya*, 2008, vol. 50, no. 10, pp. 882-886. (in Russian)
 41. Tehranzadeh J., Ter-Oganesyan R.R., Steimbach L.S. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part I: infectious musculoskeletal conditions. *Skeletal Radiology*, 2004, vol. 33, no. 5, pp. 249-259. DOI: 10.1007/s00256-004-0764-z.
 42. Josse J., Velard F., Gangloff S.C. Staphylococcus aureus vs. Osteoblast: Relationship and Consequences in Osteomyelitis. *Front Cell Infect. Microbiol.*, 2015, vol. 5, pp. 85. DOI: 10.3389/fcimb.2015.00085.
 43. Jin T., Lu Y., He Q.X., Wang H., Li B.F., Zhu L.Y., Xu Q.Y. The role of MicroRNA, miR-24, and its Target CHI3L1 in Osteomyelitis Caused by Staphylococcus aureus. *J. Cell. Biochem.*, 2015, vol. 116, no. 12, pp. 2804-2813. DOI: 10.1002/jcb.25225.
 44. Claro T., Widaa A., O'Seaghdha M., Miajlovic H., Foster T.J., O'Brien F.J., Kerrigan S.W. Staphylococcus aureus protein A binds to osteoblasts and triggers signals that weaken bone in osteomyelitis. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 4, pp. e18748. DOI: 10.1371/journal.pone.0018748.
 45. Ellington J.K., Reilly S.S., Ramp W.K., Smeltzer M.S., Kellam J.F., Hudson M.C. Mechanisms of Staphylococcus aureus invasion of cultured osteoblasts. *Microb. Pathog.*, 1999, vol. 26, no. 6, pp. 317-323. DOI: 10.1006/mpat.1999.0272.
 46. Tucker K.A., Reilly S.S., Leslie C.S., Hudson M.C. Intracellular Staphylococcus aureus induces apoptosis in mouse osteoblasts. *FEMS Microbiol.*

- Let.*, 2000, vol. 186, no. 2, pp. 151-156. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09096.x.
47. Valour F., Rasigade J.P., Trouillet-Assant S., Gagnaire J., Bouaziz A., Karsenty J., Lacour C., Bes M., Lustig S., Bénét T., Chidiac C., Etienne J., Vandenesch F., Ferry T., Laurent F.; Lyon BJI Study Group. Delta-toxin production deficiency in *Staphylococcus aureus*: a diagnostic marker of bone and joint infection chronicity linked with osteoblast invasion and biofilm formation. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2015, vol. 21, no. 6, pp. 568. e1-11. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.01.026.
 48. Somayaji S.N., Ritchie S., Sahraei M., Marriott I., Hudson M.C. *Staphylococcus aureus* induces expression of receptor activator of NF-kappaB ligand and prostaglandin E2 in infected murine osteoblasts. *Infect. Immun.*, 2008, vol. 76, no. 11, pp. 5120-5126. DOI: 10.1128/IAI.00228-08.
 49. Johansen J.K., Iburg T.M., Nielsen O.L., Leifsson P.S., Dahl-Petersen K., Koch J., Frees D., Aalbæk B., Heegaard P.M., Jensen H.E. Local osteogenic expression of cyclooxygenase-2 and systemic response in porcine models of osteomyelitis. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, 2012, vol. 97, no. 3-4, pp. 103-108. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2012.01.002.
 50. Kader A., Simm R., Gerstel U., Morr M., Römling U. Hierarchical involvement of various GGDEF domain proteins in rdar morphotype development of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Mol. Microbiol.*, 2006, vol. 60, no. 3, pp. 602-616. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05123.x.
 51. Thwaites G.E., Gant V. Are bloodstream leukocytes Trojan Horses for the metastasis of *Staphylococcus aureus*? *Nat. Rev. Microbiol.*, 2011, vol. 9, no. 3, pp. 215-222. DOI: 10.1038/nrmicro2508.
 52. Hamza T., Li B. Differential responses of osteoblasts and macrophages upon *Staphylococcus aureus* infection. *BMC Microbiol.*, 2014, vol. 14, pp. 207. DOI: 10.1186/s12866-014-0207-5.
 53. Aparna M.S., Yadav S. Biofilms: microbes and disease. *Braz. J. Infect. Dis.*, 2008, vol. 12, no. 6, pp. 526-530.
 54. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999, vol. 284, no. 5418, pp. 1318-1322. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318.
 55. Mataraci E., Dosler S. In vitro activities of antibiotics and antimicrobial cationic peptides alone and in combination against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 12, pp. 6366-6371. DOI: 10.1128/AAC.01180-12.
 56. Jacqueline C., Caillon J. Impact of microbial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2014, vol. 69, no. Suppl. 1, pp. i37-40. DOI: 10.1093/jac/dku254.
 57. Stewart P.S., Davison W.M., Steenbergen J.N. Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009, vol. 53, no. 8, pp. 3505-3507. DOI: 10.1128/AAC.01728-08.
 58. Darouiche R.O., Dhir A., Miller A.J., Landon G.C., Raad I.I., Musher D.M. Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria. *J. Infect. Dis.*, 1994, vol. 170, no. 3, pp. 720-723. DOI: 10.1093/infdis/170.3.720.
 59. Zheng Z., Stewart P.S. Penetration of rifampin through *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, vol. 46, no. 3, pp. 909-903. DOI: 10.1128/aac.46.3.900-903.2002.
 60. Parra-Ruiz J., Vidailac C., Rose W.E., Rybak M.J. Activities of high-dose daptomycin, vancomycin, and moxifloxacin alone or in combination with clarithromycin or rifampin in a novel in vitro model of *Staphylococcus aureus* biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, vol. 54, no. 10, pp. 4329-4334. DOI: 10.1128/AAC.00455-10.
 61. Gander S., Kinnaird A., Finch R. Telavancin: in vitro activity against staphylococci in a biofilm model. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2005, vol. 56, no. 2, pp. 337-345. DOI: 10.1093/jac/dki198.
 62. Euba G., Rouse M.S., del Pozo J.L. Linezolid treatment of staphylococcus aureus experimental foreign body osteomyelitis. *Abstracts of the 49th Annual ICAAC Meeting*. San-Francisco, 2009, abstract B-1322.
 63. Saleh-Mghir A., Müller-Serieys C., Dinh A., Massias L., Crémieux A.C. Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2011, vol. 55, no. 10, pp. 4589-4593. DOI: 10.1128/AAC.00675-11.
 64. Pace J.L., Rupp M.E., Finch R.G. *Biofilms, infection, and antimicrobial therapy*. London, Boca Raton, Fla, Taylor & Francis, 2006.
 65. Möker N., Dean C.R., Tao J. *Pseudomonas aeruginosa* increases formation of multidrug-tolerant persister cells in response to quorum-sensing signaling molecules. *J. Bacteriol.*, 2010, vol. 192, no. 7, pp. 1946-1955. DOI: 10.1128/JB.01231-09.
 66. Gostev V.V., Sidorenko S.V. Bakterialnye bioplenki i infektsii [Bacterial biofilms and infections]. *Zhurnal Infektologii*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 4-15. (in Russian)

Рукопись поступила 26.12.2018

Сведения об авторах

1. Миронов Сергей Павлович, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», г. Москва, Россия
2. Цискарашвили Арчил Важаевич, к. м. н., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», г. Москва, Россия, Email: armed05@mail.ru
3. Горбатюк Дмитрий Сергеевич, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», г. Москва, Россия

Information about the authors

1. Sergei P. Mironov, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS, National Medical Research Center Of Traumatology And Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation
2. Archil V. Tsiskarashvili, M.D., Ph.D., National Medical Research Center Of Traumatology And Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation, Email: armed05@mail.ru
3. Dmitrii S. Gorbatiuk, National Medical Research Center Of Traumatology And Orthopedics n.a. N.N. Priorov, Moscow, Russian Federation