

Обзорная статья

УДК 616.71-018.46-002.3-08(048.8)

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-5-628-635>**Патогенетические особенности лечения хронического остеомиелита****Д.В. Римащевский¹, И.Ф. Ахтямов², П.Н. Федуличев³, Wessam Zaalan¹, К.А. Устазов¹, Abdul Basith¹, Ж.М. Молдакулов⁴, М.П. Зиновьев⁵**¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия²Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия³Медицинская академия имени С.И. Георгиевского – Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия⁴Талдыкорганская городская многопрофильная больница, Талдыкорган, Республика Казахстан⁵Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Смоленск, Россия**Автор, ответственный за переписку:** Денис Владимирович Римащевский, drimashe@yandex.ru

Аннотация. На протяжении последних десятилетий наблюдается неуклонный рост заболеваемости остеомиелитом, что связано с увеличением имплантаций в травматологии и ортопедии. Социальное значение остеомиелита определяют, с одной стороны, значительные финансовые затраты системы здравоохранения, с другой – высокая частота рецидивов и реинфекций при лечении патологии суставов, сопряженных с длительной утратой трудоспособности и высоким риском инвалидизации пациентов. **Цель.** Провести поиск и анализ публикаций на русском и английском языках, посвященных проблеме остеомиелита и перипротезной инфекции, на основании которого кратко изложить основные современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении остеомиелита. **Материалы и методы.** Поиск проводился по базам Pubmed и КиберЛенинка литературных источников за последние 10 лет. Данные анализировались и сопоставлялись с материалами более ранних публикаций. Рассматривались публикации только из рецензируемых журналов. **Результаты и обсуждение.** Успех в лечении перипротезной инфекции с реимплантацией эндопротеза и удовлетворительной функцией сустава достигается лишь немногим более чем у половины пациентов. Исследования последних лет существенно поменяли представления об этиологии и патогенезе остеомиелита. Доказано, что при остеомиелите и имплант-ассоциированной инфекции в организме больного могут формироваться 4 резервуара инфекции: абсцессы в мягких тканях и костномозговых каналах, биопленка на поверхности имплантатов и некротических тканях, внутриклеточная колонизация бактериями клеток макроорганизма и лакунарно-канальцевой системы. Понимание механизмов развития и течения остеомиелита заставляет специалистов по-новому взглянуть на причины неудач в борьбе со столь тяжелой патологией и изменить подходы к профилактике, диагностике и лечению.

Ключевые слова: остеомиелит, перипротезная инфекция, биопленка, этиология, патогенез, стафилококк

Для цитирования: Патогенетические особенности лечения хронического остеомиелита (обзор литературы) / Д.В. Римащевский, И.Ф. Ахтямов, П.Н. Федуличев, Zaalan Wessam, К.А. Устазов, Basith Abdul, Ж.М. Молдакулов, М.П. Зиновьев // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 5. С. 628-635. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-5-628-635>

Review article

Pathogenetic features of chronic osteomyelitis treatment**D.V. Rimashevskiy¹, I.F. Akhtyamov², P.N. Fedulichev³, Wessam Zaalan¹, K.A. Ustazov¹, Abdul Basith¹, J.M. Moldakulov⁴, M.P. Zinoviev⁵**¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation²Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation³S.I. Georgievsky Medical Academy – V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation⁴Taldykorgan city multidisciplinary hospital, Taldykorgan, Republic of Kazakhstan⁵Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Smolensk, Russian Federation**Corresponding author:** Denis V. Rimashevskiy, drimashe@yandex.ru

Abstract Over the past decades, there has been a steady increase in the incidence of osteomyelitis. It is associated with an increased use of implants in traumatology and orthopedics. The social aspects of osteomyelitis are, on the one hand, significant financial costs for the healthcare system, and on the other hand, high recurrence and re-infection in the treatment of joint pathology associated with long-term loss of work ability and a high risk of patient's disability. **Purpose** To conduct a search and analysis of publications in Russian and English, devoted to the problem of osteomyelitis and periprosthetic infection, on the basis of which to summarize the main current notions about the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of osteomyelitis. **Materials and methods** The search was carried out in the Pubmed and CyberLeninka databases of literature sources over the past 10 years. The data were analyzed and compared with the materials from earlier publications. Only publications from peer-reviewed journals were considered for analysis. **Results and discussion** Success in the treatment of peri-implant infection with prosthesis re-implantation and satisfactory joint function has been achieved in only just more than a half of patients. Recent studies have significantly changed the understanding of the etiology and pathogenesis of osteomyelitis. It has been proven that in osteomyelitis and implant-associated infection, four reservoirs of infection are formed in the patient's body: abscesses in soft tissues and bone marrow canal, biofilms on the surface of implants and necrotic tissues, intracellular colonization with bacteria of the macroorganism and lacunar-canalicular system. Understanding the mechanisms of osteomyelitis development and its course forces the specialists to take a fresh look at the causes of failures in the fight against such a severe pathology and change approaches to its prevention, diagnosis and treatment. **Keywords:** osteomyelitis, periprosthetic infection, biofilm, etiology, pathogenesis, staphylococcus

For citation: Rimashevskiy D.V., Akhtyamov I.F., Fedulichev P.N., Zaalan Wessam, Ustazov K.A., Basith Abdul, Moldakulov J.M., Zinoviev M.P. Pathogenetic features of chronic osteomyelitis treatment (literature review) *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 5, pp. 628-635. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-5-628-635>

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 50 лет наблюдается неуклонный рост частоты встречаемости остеомиелита и перипротезной инфекции (ППИ), что связывают с увеличением количества устанавливаемых имплантатов и ростом доли лиц с сахарным диабетом [1]. Частота ревизионных вмешательств по поводу ППИ после первичного тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) составляет 7,5 случаев на 1000 суставов [2].

Ревизионное ТЭКС при ППИ является сложной операцией и связано с высокой частотой послеоперационных осложнений. Пятилетняя смертность пациентов с ППИ сопоставима с некоторыми распространенными формами рака, и более 15 % пациентов требуют повторной ревизии к 10 годам [2, 3]. Социальное значение остеомиелита не ограничивается большими финансовыми затратами системы здравоохранения. Так, недавно про-

веденное в Тайване исследование показало, что риск сепсиса среди пациентов с хроническим остеомиелитом почти в 2 раза выше, чем в среднем в популяции [4].

Несмотря на агрессивную хирургическую тактику, включающую радикальную хирургическую обработку с удалением или заменой всех имплантатов и длительную антибиотикотерапию, инфекция рецидивирует. Частота неудач или реинфекций при хирургическом лечении остеомиелита и ППИ достигает 33 % [2, 5], а успешный исход, по критериям MSIS RT (Musculoskeletal Infection Society Outcome Reporting Tool), достигается лишь в 55 % случаев ППИ после эндопротезирования коленно-

го и тазобедренного суставов [6]. Сложность, большая длительность и высокая стоимость лечения остеомиелита, высокая частота неблагоприятных исходов выделили это заболевание в качестве одного из приоритетных направлений поиска клинически и экономически эффективных методов профилактики и лечения [2].

Цель работы – провести поиск и анализ публикаций на русском и английском языках, посвященных проблеме остеомиелита и перипротезной инфекции, на основании которого кратко изложить основные современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении остеомиелита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск проводился по базам Pubmed и КиберЛенинка литературных источников за последние 10 лет. Данные анализировались и сопоставлялись

с материалами более ранних публикаций. Рассматривались публикации только из рецензируемых журналов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Этиопатогенез

Большинство случаев остеомиелита и перипротезной инфекции (ППИ) ассоциированы со стафилококком [7, 8]. В ряде клиник более 50 % случаев трудноизлечимой ППИ вызваны метициллинрезистентными штаммами *S. aureus* (MRSA) [11]. Остеомиелит могут вызывать также энтерококки, синегнойная палочка, стрептококки и другие микроорганизмы [9]. Большую угрозу представляет собой рост распространенности остеомиелита, вызванного *Acinetobacter baumannii*, обладающего чрезвычайной устойчивостью к большинству антибактериальных препаратов [10, 11]. При хроническом остеомиелите инфекция может быть как мономикробной (62–81 %), так и полимикробной (11–38 %) [12].

Наиболее хорошо изучен патогенез остеомиелита, вызываемого *S. aureus*. *S. aureus* – чрезвычайно универсальный условно-патогенный микроорганизм, способный поражать практически все органы и системы в организме человека и вызывать опасные для жизни заболевания [14]. При этом 20–60 % людей бессимптомно колонизированы *S. aureus* [14]. Он обладает целым рядом факторов вирулентности и механизмов резистентности, включая секрецию токсинов [15], способность к адгезии, как способ уклонения от иммунного ответа [16], образование биопленок [17] и мелких колоний с медленным ростом (SCV) [18], развитие устойчивости к противомикробным препаратам [19]. В результате этих сложных патогенетических механизмов защиты от иммунной системы хозяина рецидив остеомиелита, вызванного *S. aureus*, может наблюдаться спустя десятилетия клинического покоя [20].

Ретроспективный анализ 825 одноэтапных реимплантаций при ППИ после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, проведенный Buchholz и соавт. в 1984 году, показал, что *S. aureus* был наиболее часто встречающимся патогеном, а 5-летняя выживаемость после ревизии в отношении рецидива инфекции составила всего 77 % [21]. Примечательно, что результаты международного консенсусного совещания по инфекциям опорно-двигательного аппарата в 2018 году показали, что по частоте ППИ, типу первичного патогена, алгоритму лечения и доле негативных исходов лечения сегодняшние результаты не отличаются от результатов пятидесятилетней давности [22].

Последние исследования показывают, что при остеомиелите в организме имеется четыре патогенетически отличных друг от друга резервуара бактерий, на каждый из которых должно быть направлено лечение,

в противном случае, инфекция будет персистировать или рецидивировать [23].

Абсцессы в кости и мягких тканях

Абсцессы наиболее часто наблюдаются в коже, но могут формироваться в любых тканях после диссеминации микробов из первичного очага [24]. Образование абсцесса – это защитная реакция хозяина, динамический процесс, управляемый не только сигналами хозяина, но и сигналами патогена [24]. Формирование абсцесса начинается с миграции нейтрофилов в очаг острой инфекции, стимулируемой локальным высвобождением цитокинов и хемокинов клетками хозяина. Активированные нейтрофилы начинают бороться с внеклеточными бактериями путем фагоцитоза, дегрануляции и образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (нетоз) [25]. *S. aureus* способен атаковать нейтрофилы и другие фагоциты, высвобождая цитолитические токсины, которые создают поры в мембранах клеток хозяина [26]. Абсцессы могут обнаруживаться уже через 4 дня после заражения [26]. Центр абсцесса состоит из живых бактерий, окруженных жизнеспособными и некротическими полиморфноядерными лейкоцитами, отделенными от здоровой ткани слоем фибрина, высланным макрофагами, призванными предотвратить бактериальную диссеминацию [27]. По мере того, как абсцесс созревает в течение нескольких недель, иммунные клетки остаются только на периферии, где они не могут получить доступ к бактериям, которые, в свою очередь, продолжают размножаться в центре абсцесса. Самостоятельно с абсцессами наша иммунная система справиться не может. Без вмешательства извне персистенция внутри абсцесса может привести к разрыву его оболочки и диссеминации бактерий [24]. **Таким образом, успех в лечении инфекций, особенно имплант-ассоциированных, в значительной степени зависит от тщательности хирургической обработки мягких тканей и кости и адекватности последующей локальной антимикробной терапии для элиминации оставшихся в ране бактерий.**

Биопленка на имплантатах

Имплант-ассоциированный остеомиелит, вызванный *S. aureus*, начинается с адгезии бактериальных клеток к компонентам внеклеточного матрикса, известным как микробные поверхностные компоненты, распознающие молекулы адгезивного матрикса Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules (MSCRAMMs) [25]. Как следует из аббревиатуры, MSCRAMMs – это белки на поверхности микробных клеток, способные связывать лиганды внеклеточного

матрикса, такие как фибронектин, фибриноген и коллаген. Адгезия бактериальных клеток к субстрату создает условия для последующей локальной пролиферации и колонизации. Иммунный ответ хозяина на бактериальную колонизацию начинается с высвобождения целого ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов, антимикробных пептидов клетками врожденного иммунитета, что запускает миграцию нейтрофилов в очаг инфекции. В это время нейтрофилы и другие клетки врожденного иммунитета связывают свободные (планктонные) бактериальные клетки и пытаются их уничтожить. В какой-то момент атака ПМЯЛ утихает, когда все планктонные бактерии уничтожены, или они спрятались в биопленках. В формировании биопленок можно выделить четыре стадии: (1) прикрепление бактериальных клеток, (2) пролиферацию, (3) созревание биопленки и (4) отслоение и диссеминация. По мере созревания биопленки она становится сложной, гетерогенной структурой с бактериальными клетками, пустотными пространствами и сложными каналами для облегчения переноса питательных веществ и кислорода через основную массу биопленки. Наконец, отслоение или рассеивание биопленки позволяет бактериальным клеткам метастазировать в потоке жидкости в новые и неколонизированные области хозяина [28].

Чувство кворума (“quorum sensing”) – это система общения между клетками, которая контролирует экспрессию многих генов в ответ на изменение плотности популяции [29]. Благодаря этой системе осуществляется межклеточный обмен информацией для облегчения динамической экспрессии целого ряда генов вирулентности, в том числе ответственных за формирование биопленки [30]. Биопленка обеспечивает длительное выживание бактериальных клеток во враждебной среде с помощью различных механизмов. Во-первых, биопленка защищает бактериальные клетки от иммунной системы, обеспечивая физическое препятствие проникновению иммунных клеток, защищая от фагоцитоза и гибели от активных форм кислорода (АФК). В биопленке бактерии способны менять фенотип и приобретать устойчивость к противомикробным препаратам. *S. aureus* способен изменять скорость роста, зависимость от кислорода и питательных веществ и проявлять новые механизмы вирулентности, приобретенные через горизонтальный перенос генов [31]. Все это делает бактерии внутри биопленок чрезвычайно устойчивыми к противомикробной терапии. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) антибиотиков для микробов в биопленке может быть в тысячи раз больше, чем МПК для планктонных форм [32]. Помимо обеспечения длительного выживания бактерий, биопленки могут наносить огромный ущерб окружающим тканям хозяина. Бактериальные инфекции вызывают резорбцию кости как опосредованно через воспалительные факторы хозяина, так и напрямую бактериальными факторами [33, 34].

Таким образом, биопленка представляет собой значительную проблему для хирургов при имплант-ассоциированной инфекции. Очевидно, что радикальное удаление биопленки с имплантатов и окружающих некротических тканей имеет принципиальное значение для купирования инфекционного процесса. К сожалению, полностью удалить зрелую биопленку с имплантатов промыванием или обработкой ультразвуком (соникацией) невозможно [35]. Поэтому радикальная хирургическая обработка с удалением всех имплантатов и остатков костного цемента считается «золотым» стандартом для снижения риска реинфекции.

Колонизация лакунарно-канальцевой системы (ЛКС)

Третьим и открытым лишь недавно резервуаром бактерий при хроническом стафилококковом остеомиелите является колонизация ЛКС [36]. Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) пораженной кости показала инвазию *S. aureus* канальцев перпендикулярно медуллярному каналу и последующую колонизацию лакунарных пространств, лишенных остеоцитов.

Доказано, что колонизация *S. aureus* ЛКС – это активный процесс [36]. Не имея каких-либо видимых структур подвижности, таких как жгутики, реснички или псевдоподии, предполагается, что *S. aureus* способен проникать в канальцы живой кости, используя новый механизм подвижности. Считается, что инвазия ЛКС начинается с гибели клеток эндоста кортикальной кости вследствие местного воспаления в начальной стадии инфекции *S. aureus*, который может находить открытые костные каналы и путем асимметричного деления погружать туда дочерние деформированные клетки [37]. Часто наблюдается расширение и фестончатость колонизированных канальцев, так как бактериальная кислота деминерализует кость, а бактерии потребляют органический костный матрикс. Этот процесс также наблюдается в исследованиях *ex vivo* независимо от факторов хозяина [34]. Инвазия протекает с пролиферацией клеток *S. aureus* в канальцах и лакунарных пространствах, так как остециты погибают в результате бактериальной колонизации. В отличие от бактерий в костном мозге, которые достигаемы для нейтрофилов, *S. aureus* внутри ЛКС окружен плотным минеральным матриксом кортикальной кости и полностью недоступен для иммунных клеток. Эти наблюдения позволяют предположить, что *S. aureus* способен выживать в течение десятилетий в пределах ЛКС с неисчерпаемым запасом питательных веществ, избегая при этом атак иммунной системы [38].

Открытие инвазии ЛКС показало, что, если при выполнении некрэктомии ориентироваться исключительно на внешний вид кости (“белая” – мертвая, «красная» – живая), нельзя быть до конца уверенным в полном удалении инфицированной кости. Колонизированная *S. aureus* кость может оставаться и способствовать рецидиву инфекции. В модели остеомиелита у мышей глубокая инвазия кортикальной кости бактериями происходила в первые две недели. Это позволяет предположить, что этот временной интервал отделяет острую инфекцию от хронической [38]. Сама возможность эрадикации бактерий, инфицирующих ЛКС, ставится под сомнение, поскольку в настоящее время не известна эффективность стандартной антибактериальной терапии в отношении *S. aureus*, внедренного в костный матрикс. Поэтому мы никогда не можем утверждать, что наше лечение позволило достичь полной эрадикации инфекции при остеомиелите и ППИ, можно говорить только о седации инфекции. Кроме того, вполне возможно, что бактерии внутри ЛКС проявляют измененный фенотип роста, подобный фенотипу мелких колоний, что делает их устойчивыми к противомикробной терапии [39]. Libraty D.H. и соавт. описали особенно интересный случай рецидива остеомиелита *S. aureus* через 75 лет после того, как пациентка была пролечена хирургически без антибиотикотерапии. Генетический анализ возбудителя инфекции показал, что *S. aureus* относится к тому же штамму, что циркулировал в регионе проживания пациентки 75 лет назад и сохранил чувствительность к пенициллину и оксациллину [40].

Нерешенной клинической задачей является диагностика, которая смогла бы определить пределы распространения костной инфекции и оценить полноту хирургической обработки при saniрующих операциях.

Внутриклеточная инвазия *S. aureus*

В дополнение к механизмам персистенции остеомиелита, описанным выше, не утихают споры по поводу значимости колонизации клеток кости как возможного механизма хронизации остеомиелита [41]. Внутриклеточная персистенция *S. aureus* в различных типах клеток человека была многократно описана [41]. Доказано, что *S. aureus* способен выживать в профессиональных и непрофессиональных фагоцитах, включая макрофаги, нейтрофилы, фибробласты, кератиноциты, клетки эпителия и эндотелия [42, 43]. Внутриклеточная персистенция *S. aureus* в остеобластах и остеоцитах вызывает особую тревогу ввиду длительного срока службы этих клеток [44]. В исследованиях *in vitro* была доказана способность остеокластов [45] и остеоцитов [46] интернализировать *S. aureus*. Следует отметить, что при сепсисе часто находят внутриклеточно инфицированные лейкоциты [47]. Особую обеспокоенность вызывает возможность внутриклеточной персистенции в лейкоцитах и макрофагах ввиду более длительного срока жизни этих лейкоцитов и их способности перемещаться по кровеносной системе [48]. Н. Zhu и соавторы доказали, что в роли «Троянского коня» могут выступать нейтрофилы кишечника [48]. Авторы колонизировали кишечник крыс MRSA за 8 или 72 часа до имплантации проволоки в коленный сустав. Частота ППИ составила от 25 до 35 % в зависимости от штамма MRSA. Для того, чтобы исключить влияние колонизации раны извне, контрольной группе крыс на протяжении 10 дней после операции ежедневно капали на рану раствор с MRSA. Для исключения влияния бактериемии еще одной контрольной группе на протяжении 3-х дней после операции внутривенно вводили 10^8 КОЭ MRSA. В контрольных группах случаев ППИ не было. На 1, 3, 5 и 7 дни после колонизации кишечника 15,3 %, 7,5 %, 5,6 %, и 5,1 % циркулирующих нейтрофилов были MRSA положительными. Внутривенное введение колонизированных нейтрофилов кишечника (10^6) на протяжении 5 дней после операции привело к развитию ППИ у 55 % животных. Авторы установили, что при внутривенном введении MRSA бактерии также попадают в нейтрофилы, но количество MRSA в нейтрофилах крови составляет лишь 1 % от их числа в нейтрофилах кишечника [48].

Примерно в 10 % случаев ППИ приводит к сепсису и смерти, а *S. aureus* остается ведущей и самой смертоносной причиной бактериемии [49]. В посмертном исследовании пациентов, умерших при инфицировании *S. aureus* от септической полиорганной недостаточности, находят как внеклеточные бактерии, так и внутриклеточно колонизированные лейкоциты. Живые *S. aureus* в цитоплазме макрофагов превращают их в "Троянских коней". В исследовании, непосредственно сравнивающем остеобластную и макрофагальную инфекцию *S. aureus*, исследователи обнаружили, что макрофаги содержат в 100 раз больше живых бактерий, чем остеобласты, и при этом остеобласты значительно менее жизнеспособны [50].

Возможно, внутриклеточная инфекция играет определенную роль в костной инфекции, однако эта роль не очевидна из-за ограниченной доказательной базы *in vivo*. **При назначении антибиотикотерапии мы должны помнить о возможной внутриклеточной колонизации**

и применять антибиотики с доказанной активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов.

Золотистый стафилококк выработал многочисленные механизмы эффективного противодействия приспособительным защитным силам организма человека. Анти- *S. aureus* антитела имеются у всех людей. Мы контактируем со *S. aureus* на протяжении всей жизни, что проявляется виде острых инфекций или бессимптомного носительства [51, 52]. Однако наличие антител к *S. aureus* в организме хозяина (в совокупности называемых гуморальными "иммунными протеомами") не обязательно гарантирует защиту от этой инфекции в будущем. На самом деле, некоторые люди, имеющие антитела к *S. aureus*, находятся в еще большей опасности в отношении развития *S. aureus* ППИ, чем другие, вероятно, из-за восприимчивой, а не защитной природы их иммунного протеома [29]. Оказалось, что антитела против некоторых антигенов (аутолизина: Amd, Gmd; секретируемые иммунотоксины: CHIPS, SCIN, Hla) связаны с защитой от стафилококковой инфекции, в то время как высокие уровни антител против железорегулируемых поверхностно детерминантных белков (Isd: IsdA, IsdB, IsdH), напротив, ассоциированы с неблагоприятными клиническими исходами [53]. **Более глубокое понимание функциональной роли специфических антител при инфекциях *S. aureus* может помочь в прогнозировании исходов и дать цели для разработки новых методов лечения этого заболевания.**

Диагностика

Хронические инфекции, например, имплант-ассоциированный остеомиелит, могут представлять собой диагностические трудности, поскольку пациенты обычно имеют неспецифические симптомы, включая боль, отек сустава и лихорадку.

Рентгенография играет жизненно важную роль в диагностике остеомиелита и может быть использована для оценки распространенности инфекции и даже поиска специфических признаков, отличающих острую стадию заболевания от хронической, при которой можно найти свищевой ход (выполнив фистулографию – рентгенографию с введением контраста в свищевой ход), секвестр (аваскулярно-некротическую кость) или зону склероза кости вокруг очага поражения [54]. При низкой активности заболевания и наличии металлических имплантатов диагностическая ценность рентгенографии ограничена.

MPT обычно проводится после выполнения простой рентгенографии у пациентов с подозрением на остеомиелит [55]. MPT позволяет определить пространственное распространение процесса при инфекции мягких тканей. Считается, что нормальная картина костного мозга на MPT позволяет со 100 % вероятностью исключить остеомиелит [56]. Однако специфичность MPT при диагностике остеомиелита ограничена на уровне в 83 %, т.е. вероятность ложноположительного результата составляет 17 % [57]. Стандартом MPT-диагностики остеомиелита является использование контраста на основе гадолиния, хорошо визуализируемого на T1 взвешенных изображениях. Но применение гадолиния у пациентов с ХПН опасно развитием нефрогенного системного фиброза [58]. Оптимистичные результаты показало использование «Ферумокситола», препарата изначально созданного для лечения железодефицитной анемии. После введения препарата, частицы супермагнитного оксида железа медленно поглощаются клетками иммунной системы, преимуще-

ственно макрофагами, и хорошо определяются на Т2 взвешенных изображениях на протяжении нескольких дней. В отличие от «Ферумокситола», гадолиний дает максимальное усиление сигнала вскоре после введения и быстро покидает ткани [59].

Секвестр лучше всего визуализируется при помощи КТ, где он выглядит как минерализованный сегмент кости с зоной просветления по периферии. Тем не менее, обнаружение секвестра на снимках КТ не является патогномоничным для хронического остеомиелита. Несколько первичных опухолей кости могут образовывать минерализованный матрикс, похожий на секвестр, особенно остеоидные опухоли, такие как остеоид-остеома и остеобластомы [60]. В отличие от секвестра, который обычно имеет неровные края, зона кальцификации в центре остеоид – остеома гладкая и круглая [61].

Посев крови позволяет в большинстве случаев подтвердить диагноз остеомиелита позвоночника [62] и должен выполняться незамедлительно при наличии клинических или рентгенологических подозрений, однако вероятность ложноотрицательного результата составляет 20 % для грамположительной флоры и 50 % для грамотрицательной. Точность биопсии выше, и ее необходимо выполнить незамедлительно при отрицательном результате посева крови [62].

Интраоперационное гистопатологическое исследование может выявить области острой инфекции в разрезах перипротезных тканей. Наибольшую ценность в таких случаях представляет исследование мембраны, формирующейся на границе между костью и имплантатом [63]. Ранее считалось, что острое воспаление, определяемое наличием $> 1-10$ ПМЯЛ в нескольких полях зрения большого разрешения ($400\times$), может свидетельствовать об острой инфекции [64]. Однако вариабельность проявлений остеомиелита наблюдается не только между пациентами, но и на клеточном уровне в пределах одного очага поражения [65]. Окончательный диагноз инфекции требует получения интраоперационных образцов или выполнения биопсии.

Большинство клиницистов полагается на количество воспалительных клеток и маркеры, такие как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), для диагностики ортопедических инфекций. Однако эти методы не являются ни патоген-специфичными, ни анатомически специфичными и не позволяют точно оценить ответ на терапию. Активно развиваются методы диагностики инфекции кости на основе оценки гуморального иммунного ответа, но они еще не получили широкого клинического применения.

Материалы для микробиологического исследования желательно брать как минимум через две недели после отмены антибиотиков и приостанавливать предоперационную антибиотикопрофилактику до забора материала. Следует брать не менее 5 образцов глубоких тканей или жидкостей из зоны предполагаемой инфекции, прилегающей к перелому/имплантату. Образцы поверхностных тканей, а также жидкостей и отделяемое из свищей не следует использовать для идентификации бактерий. Использование мазков для определения микрофлоры при остеомиелите недопустимо ввиду низкой чувствительности метода [66].

Лечение

В 1970-х годах был разработан стандарт лечения имплант-ассоциированного остеомиелита, и, в первую очередь, перипротезной инфекции (ППИ), который включает: 1) удаление инфицированного имплантата; 2) обширную хирургическую обработку прилегающей

кости и мягких тканей; 3) заполнение костных дефектов акриловым цементом, нагруженным антибиотиками.

Лечение остеомиелита и периимплантной инфекции должно быть патогенетическим. До применения антибиотиков необходимо выполнить забор материала для микробиологического исследования. При хроническом остеомиелите и периимплантной инфекции у клинициста, как правило, есть несколько дней для того, чтобы более тщательно проанализировать вероятные причины развития остеомиелита и неудач проводимого ранее лечения. Необходимо устранить модифицируемые факторы риска неудачи лечения [67]. Например, пациенты с ВИЧ-инфекцией должны получить противовирусную терапию, направленную на восстановление уровня Т-клеток (CD-4), у больных с сахарным диабетом необходимо нормализовать и стабилизировать уровень сахара в крови, оценить состояние магистральных сосудов и, при необходимости, обсудить с сосудистым хирургом варианты восстановления кровотока в пораженной конечности [67]. Необходимо требовать от больных отказаться от курения, особенно если планируется реконструктивная операция на мягких тканях с перемещением лоскута [67, 68].

Клинические особенности пациента, его возраст и микробиологический профиль географического региона должны быть приняты во внимание при постановке диагноза и выборе антибиотикотерапии. Известно, что при остеомиелите позвоночника у молодых пациентов чаще выявляется *S. aureus*, в то время как у пожилых больных чаще выявляется грамотрицательная флора и Энтерококк. Грамотрицательная флора в два раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин (32,1 % против 16,4 %; $p < 0,05$), у пациентов с циррозом печени (32,7 % против 21,1 % без цирроза; $p < 0,05$) и среди больных с солидными опухолями (31,0 % против 20,7 % без опухолей; $p < 0,05$). MRSA чаще обнаруживается у пациентов с хроническими заболеваниями почек (34,4 % против 14,7 % в случаях без хронической патологии почек; $p < 0,05$) [69]. Об этом необходимо помнить, назначая эмпирическую антибиотикотерапию у пациентов с остеомиелитом и отрицательными результатами посевов.

Применяемые в клинической практике антибиотики либо ингибируют биосинтез клеточной стенки, синтез белка, ДНК или РНК, либо препятствуют критическому метаболическому синтезу [70]. В последнее время все большее внимание в качестве цели для антибактериального воздействия уделяется рибопереклювателям – регуляторным элементам РНК, расположенным в основном в 5'UTR мРНК бактерий. Направленное воздействие на рибопереклюватели является новым подходом, эффективным для борьбы с лекарственно-устойчивыми бактериями и инфекциями, ассоциированными с биопленкой [71]. Один из таких препаратов – PKZ18-22 – в исследовании *in-vitro* в 10 раз сильнее ванкомицина подавлял рост *S. aureus* в биопленке и продемонстрировал синергизм с существующими антибиотиками, такими как гентамицин и рифампицин [72].

Известно, что аспирин эффективно подавляет «Чувство кворума» у *P. Aeruginosa* [73], способен снижать периостальную реакцию, остеоллиз, активацию остеокластов, активировать остеобласты при остеомиелите [74]. В недавнем исследовании было продемонстрировано, что прием аспирина в дозировке 100 мг/день пациентами с ППИ после ТЭКС и ТЭТС благоприятно сказывался на эффективности лечения инфекции [75]. Каннабиноиды подавляют способность MRSA формировать биопленку и

уничтожают уже сформированную биопленку и спящие клетки стационарной фазы, устойчивые к антибиотикам.

Каннабигерол действует на цитоплазматическую мембрану грамположительных бактерий и демонстрирует *in vivo* эффективность при системной инфекции, вызванной MRSA. Каннабиноиды эффективны против грамотрицательных организмов, внешняя мембрана которых проницаема, и каннабигерол действует на внутреннюю мембрану. Сочетание каннабиноидов с полимиксином В эффективно против множественной лекарственной устойчивости грамотрицательных патогенов и раскрывает широкий спектр терапевтического потенциала каннабиноидов.

Интерес вызывает применение наночастиц в качестве носителей антибиотиков. Так, доказано, что применение рифампицина и линезолида в липид-полимерных гибридных наночастицах в несколько раз повышает их эффективность в отношении внутриклеточного MRSA [76].

Иммунотерапия может быть эффективным дополнением к антибиотикам в борьбе с трудноизлечимым остеомиелитом. За последние два десятилетия были созданы вакцины к многочисленным потенциальным мишеням *S. aureus*, однако ни одна из них не смогла обеспечить защиту от *S. aureus* у человека. [77]. Пассивная иммунизация с использованием моноклональных антител (МАТ) становится все более привлекательной для лечения остеомиелита, вызванного *S. aureus*. Преимуществом пассивной иммунизации МАТ является их высокая антиген-нейтрализующая специфичность. Кроме того, МАТ можно вводить локально в очаг инфекции, и производство МАТ в масштабе не является чрезмерно дорогостоящим. Основываясь на клиническом успехе биологической иммунотерапии рака ингибиторами кон-

трольных точек, вполне вероятно, что биологические препараты на основе антител предлагают аналогичные перспективы для лечения остеомиелита. Обнадешивает то, что в настоящее время несколько МАТ против *S. aureus* находятся в стадии доклинических и клинических исследований [29]. Так, Masters и соавт. доказали, что МАТ к пенициллин-связывающему белку 4 типа MRSA не только блокируют проникновение стафилококка в субмикронные пространства, но и в несколько раз повышают эффективность антибиотикотерапии [43].

Выбор антибиотика для замешивания с костным цементом спейсера ограничен чувствительностью микрофлоры, способностью АБ выдерживать высокие температуры при полимеризации и длительностью периода полувыведения [78]. Высвобождение АБ из костного цемента активно происходит только в первые дни после имплантации, в последующем оно резко снижается, и АБ продолжают длительное время высвобождаться в концентрации ниже МПК, что вызывает опасения в отношении развития резистентности флоры и рецидива инфекции. Воздействие АБ в дозе ниже МПК может запустить формирование резистентности бактерий и мелких колоний (SCVs) с рецидивом инфекции [78, 79].

При любом варианте лечения успех зависит от полноценности удаления инфицированных и нежизнеспособных тканей и учета имеющихся у пациента факторов риска. К сожалению, нет гарантированного метода, позволяющего судить о полноценности выполненной хирургической обработки. Очевидно, что за счет операции мы лишь сможем в той или иной степени снизить микробную нагрузку, но гарантировать удаление всех спящих и запаянных в биопленку микроорганизмов нельзя.

ВЫВОДЫ

Остеомиелит остается одной из основных нерешенных проблем ортопедической хирургии. Несмотря на то, что за последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании патофизиологии костной инфекции, принципиальных изменений в стандартах лечения не произошло. При остеомиелите и перипротезной инфекции в организме человека могут формироваться четыре резервуара бактерий, природа каждого

из которых требует дальнейшего изучения. В частности, необходимо выяснить механизм инвазии *S. aureus* лакунарно-канальцевой системы и определить факторы, приводящие к неэффективности стандартной антибактериальной терапии. Кроме того, из-за отсутствия исследований *in vivo* роль внутриклеточной персистенции бактерий при хроническом остеомиелите остается неясной и требует дальнейшего изучения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009 / H.M. Kremers, M.E. Nwojo, J.E. Ransom, C.M. Wood-Wentz, L.J. Melton 3rd, P.M. Huddleston 3rd // J. Bone Joint Surg. Am. 2015. Vol. 97, No 10. P. 837-845. DOI: 10.2106/JBJS.N.01350.
2. Sabah S.A., Alvand A., Price A.J. Revision knee replacement for prosthetic joint infection: Epidemiology, clinical outcomes and health-economic considerations // Knee. 2021. Vol. 28. P. 417-421. DOI: 10.1016/j.knee.2020.12.024.
3. 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection: Research Priorities from the General Assembly Questions / E.M. Schwarz, J. Parvizi, T. Gehrke, A. Aiyer, A. Battenberg, S.A. Brown, J.J. Callaghan, M. Citak, K. Egol, G.E. Garrigues, M. Ghert, K. Goswami, A. Green, S. Hammond, S.L. Kates, A.C. McLaren, M.A. Mont, S. Namdari, W.T. Obrebsky, R. O'Toole, S. Raikin, C. Restrepo, B. Ricciardi, K. Saeed, J. Sanchez-Sotelo, N. Shohat, T. Tan, C.P. Thirukumar, B. Winters // J. Orthop. Res. 2019. Vol. 37, No 5. P. 997-1006. DOI: 10.1002/jor.24293.
4. Epidemiology of fatal/non-fatal suicide among patients with chronic osteomyelitis (COM): a nationwide population-based study / C.H. Hung, J.Y. Ko, P.S. Liao, C.W. Yeh, C.C. Hsu, M.C. Lin, H.C. Hsu, S.J. Kuo // J. Int. Med. Res. 2020. Vol. 48, No 6. 300060520919238. DOI: 10.1177/0300060520919238.
5. Карагиндинский метод двухэтапной ревизии коленного сустава при перипротезной инфекции / Д.В. Римашевский, Е.Т. Курманалиев, А.А. Белокобылов, Н.Д. Батпенов, Н.В. Загородный, Б.К. Малик // Сборник научных трудов, посвященный 25-летию кафедры травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов. М., 2017. С. 362-369.
6. Is the Proportion of Patients with "Successful" Outcomes After Two-stage Revision for Prosthetic Joint Infection Different When Applying the Musculoskeletal Infection Society Outcome Reporting Tool Compared with the Delphi-based Consensus Criteria? / T.M. Borsinger, D.A. Pierce, T.M. Hanson, P.M. Werth, A.R. Orem, W.E. Moschetti // Clin. Orthop. Relat. Res. 2021. Vol. 479, No 7. P. 1589-1597. DOI: 10.1097/CORR.0000000000001654.
7. Etiology of implant orthopedic infections: a survey on 1027 clinical isolates / C.R. Arciola, Y.H. An, D. Campoccia, M.E. Donati, L. Montanaro // Int. J. Artif. Organs. 2005. Vol. 28, No 11. P. 1091-1100. DOI: 10.1177/039139880502801106.
8. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors / L. Pulido, E. Ghanem, A. Joshi, J.J. Purtill, J. Parvizi // Clin. Orthop. Relat. Res. 2008. Vol. 466, No 7. P. 1710-1715. DOI: 10.1007/s11999-008-0209-4.
9. Kaplan S.L. Recent lessons for the management of bone and joint infections // J. Infect. 2014. Vol. 68, No Suppl. 1. P. S51-S56. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.014.
10. Genome sequences of four divergent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains isolated from patients with sepsis or osteomyelitis / D.V. Zurawski, M.G. Thompson, C.N. McQueary, M.N. Matalka, J.W. Sahl, D.W. Craft, D.A. Rasko // J. Bacteriol. 2012. Vol. 194, No 6. P. 1619-1620. DOI: 10.1128/JB.06749-11.
11. Ramirez M.S., Bonomo R.A., Tolmasky M.E. Carbapenemases: Transforming *Acinetobacter baumannii* into a Yet More Dangerous Menace // Biomolecules. 2020. Vol. 10, No 5. P. 720. DOI: 10.3390/biom10050720.

12. Outcomes and Risk Factors for Polymicrobial Posttraumatic Osteomyelitis / L.S. Jorge, P.S. Fucuta, M.G.L. Oliveira, M.A. Nakazone, J.A. de Matos, A.G. Chueire, M.J.C. Salles // J. Jt. Infect. 2018. Vol. 3, No 1. P. 20-26. DOI: 10.7150/jbji.22566.
13. Kluytmans J., van Belkum A., Verbrugh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks // Clin. Microbiol. Rev. 1997. Vol. 10, No 3. P. 505-520. DOI: 10.1128/CMR.10.3.505.
14. Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins // Curr. Opin. Microbiol. 2014. Vol. 17. P. 32-37. DOI: 10.1016/j.mib.2013.11.004.
15. Otto M. Targeted immunotherapy for staphylococcal infections: focus on anti-MSCRAMM antibodies // BioDrugs. 2008. Vol. 22, No 1. P. 27-36. DOI: 10.2165/00063030-200822010-00003.
16. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases // Nat. Rev. Microbiol. 2004. Vol. 2, No 2. P. 95-108. DOI: 10.1038/nrmicro821.
17. *Staphylococcus aureus* evasion of host immunity in the setting of prosthetic joint infection: biofilm and beyond / B.F. Ricciardi, G. Muthukrishnan, E. Masters, M. Ninomiya, C.C. Lee, E.M. Schwarz // Curr. Rev. Musculoskelet. Med. 2018. Vol. 11, No 3. P. 389-400. DOI: 10.1007/s12178-018-9501-4.
18. *Staphylococcus aureus* small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence / L. Tuchscherer, V. Heitmann, M. Hussain, D. Viemann, J. Roth, C. von Eiff, G. Peters, K. Becker, B. Löffler // J. Infect. Dis. 2010. Vol. 202, No 7. P. 1031-1040. DOI: 10.1086/656047.
19. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens // Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2013. Vol. 11, No 3. P. 297-308. DOI: 10.1586/eri.13.12.
20. Recurrence of chronic osteomyelitis in a regenerated fibula after 65 years / M. Al-Maiyah, M.V. Hemmady, A. Shoaib, R.L. Morgan-Jones // Orthopedics. 2007. Vol. 30, No 5. P. 403-404. DOI: 10.3928/01477447-20070501-12.
21. Buchholz H.W., Elson R.A., Heinert K. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts // Clin. Orthop. Relat. Res. 1984. No 190. P. 96-108.
22. Introduction: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections / J. Parvizi, T. Gehrke, M.A. Mont, J.J. Callaghan // J. Arthroplasty. 2019. Vol. 34, No 2S. P. S1-S2. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.038.
23. The role of the immune system and bone cells in acute and chronic osteomyelitis / K. Nishitani, S.N. Bello-Irizarry, K.M. Bentley, J.L. Daiss, E.M. Schwarz. In: Osteoimmunology: Interactions of the Immune and Skeletal Systems. 2nd Ed. / J. Lorenzo, M. Horowitz, Y. Choi, H. Takayanagi, G. Schett, editors. Academic press. 2015. 376 p.
24. Kobayashi S.D., Malachowa N., DeLeo F.R. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* abscesses // Am. J. Pathol. 2015. Vol. 185, No 6. P. 1518-1527. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.11.030.
25. A play in four acts: *Staphylococcus aureus* abscess formation / A.G. Cheng, A.C. DeDent, O. Schneewind, D. Missiakas // Trends Microbiol. 2011. Vol. 19, No 5. P. 225-232. DOI: 10.1016/j.tim.2011.01.007.
26. Cheung G.Y., Otto M. The potential use of toxin antibodies as a strategy for controlling acute *Staphylococcus aureus* infections // Expert Opin. Ther. Targets. 2012. Vol. 16, No 6. P. 601-612. DOI: 10.1517/14728222.2012.682575.
27. Genetic requirements for *Staphylococcus aureus* abscess formation and persistence in host tissues / A.G. Cheng, H.K. Kim, M.L. Burts, T. Krausz, O. Schneewind, D.M. Missiakas // FASEB J. 2009. Vol. 23, No 10. P. 3393-3404. DOI: 10.1096/fj.09-135467.
28. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus* / T.J. Foster, J.A. Geoghegan, V.K. Ganesh, M. Höök // Nat. Rev. Microbiol. 2014. Vol. 12, No 1. P. 49-62. DOI: 10.1038/nrmicro3161.
29. Evolving concepts in bone infection: redefining "biofilm", "acute vs. chronic osteomyelitis", "the immune proteome" and "local antibiotic therapy" / E.A. Masters, R.P. Trombetta, K.L. de Mesy Bentley, B.F. Boyce, A.L. Gill, S.R. Gill, K. Nishitani, M. Ishikawa, Y. Morita, H. Ito, S.N. Bello-Irizarry, M. Ninomiya, J.D. Brodell Jr., C.C. Lee, S.P. Hao, I. Oh, C. Xie, H.A. Awad, J.L. Daiss, J.R. Owen, G. Muthukrishnan // Bone Res. 2019. Vol. 7. P. 20. DOI: 10.1038/s41413-019-0061-z.
30. Fuqua W.C., Winans S.C., Greenberg, E.P. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators // J. Bacteriol. 1994. Vol. 176, No 2. P. 269-275. DOI: 10.1128/jb.176.2.269-275.1994.
31. How *Staphylococcus aureus* biofilms develop their characteristic structure / S. Periasamy, H.S. Joo, A.C. Duong, T.H. Bach, V.Y. Tan, S.S. Chatterjee, G.Y. Cheung, M. Otto // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2012. Vol. 109, No 4. P. 1281-1286. DOI: 10.1073/pnas.1115006109.
32. Savage V.J., Chopra I., O'Neill A.J. *Staphylococcus aureus* biofilms promote horizontal transfer of antibiotic resistance // Antimicrob. Agents Chemother. 2013. Vol. 57, No 4. P. 1968-1970. DOI: 10.1128/AAC.02008-12.
33. Mah T.F., O'Toole G.A. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents // Trends Microbiol. 2001. Vol. 9, No 1. P. 34-39. DOI: 10.1016/s0966-842x(00)01913-2.
34. MyD88 and IL-1R signaling drive antibacterial immunity and osteoclast-driven bone loss during *Staphylococcus aureus* osteomyelitis / N.E. Putnam, L.E. Fulbright, J.M. Curry, C.A. Ford, J.R. Petronglo, A.S. Hendrix, J.E. Cassat // PLoS Pathog. 2019. Vol. 15, No 4. P. e1007744. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007744.
35. Bad to the Bone: on in vitro and ex vivo microbial biofilm ability to directly destroy colonized bone surfaces without participation of host immunity or osteoclastogenesis / A. Junka, P. Szymczyk, G. Ziolkowski, E. Karuga-Kuzniewska, D. Smutnicka, I. Bil-Lula, M. Bartoszewicz, S. Mahabady, P.P. Sedghizadeh // PLoS One. 2017. Vol. 12, No 1. P. e0169565. DOI: 10.1371/journal.pone.0169565.
36. Highly variable effect of sonication to dislodge biofilm-embedded *Staphylococcus epidermidis* directly quantified by epifluorescence microscopy: an in vitro model study / E.T. Sandbakken, E. Witsø, B. Sporsheim, K.W. Egeberg, O.A. Foss, L. Hoang, G. Bjerkan, K. Løseth, K. Bergh // J. Orthop. Surg. Res. 2020. Vol. 15, No 1. P. 522. DOI: 10.1186/s13018-020-02052-3.
37. Chronic osteomyelitis with *Staphylococcus aureus* deformation in submicron canaliculi of osteocytes: a case report / K.L. de Mesy Bentley, A. MacDonald, E.M. Schwarz, I. Oh // JBJS Case Connect. 2018. Vol. 8, No 1. P. e8. DOI: 10.2106/JBJS.CC.17.00154.
38. An in vitro platform for elucidating the molecular genetics of *S. aureus* invasion of the osteocyte lacuno-canalicular network during chronic osteomyelitis / E.A. Masters, A.T. Salminen, S. Begolo, E.N. Luke, S.C. Barrett, C.T. Overby, A.L. Gill, K.L. de Mesy Bentley, H.A. Awad, S.R. Gill, E.M. Schwarz, J.L. McGrath // Nanomedicine. 2019. Vol. 21. P. 102039. DOI: 10.1016/j.nano.2019.102039.
39. A high-throughput screening approach to repurpose FDA-approved drugs for bactericidal applications against *Staphylococcus aureus* small-colony variants / R.P. Trombetta, P.M. Dunman, E.M. Schwarz, S.L. Kates, H.A. Awad // mSphere. 2018. Vol. 3, No 5. P. e00422-18. DOI: 10.1128/mSphere.00422-18.
40. Libraty D.H., Patkar C., Torres B. *Staphylococcus aureus* reactivation osteomyelitis after 75 years // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366, No 5. P. 481-482. DOI: 10.1056/NEJMc1111493.
41. Garzoni C., Kelley W.L. *Staphylococcus aureus*: new evidence for intracellular persistence // Trends Microbiol. 2009. Vol. 17, No 2. P. 59-65. DOI: 10.1016/j.tim.2008.11.005.
42. Evidence of an intracranial reservoir in the nasal mucosa of patients with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis / S. Clement, P. Vaudaux, P. Francois, J. Schrenzel, E. Huggler, S. Kampf, C. Chaponnier, D. Lew, J.S. Lacroix // J. Infect. Dis. 2005. Vol. 192, No 6. P. 1023-1028. DOI: 10.1086/432735.
43. Identification of Penicillin Binding Protein 4 (PBP4) as a critical factor for *Staphylococcus aureus* bone invasion during osteomyelitis in mice / E.A. Masters, K.L. de Mesy Bentley, A.L. Gill, S.P. Hao, C.A. Galloway, A.T. Salminen, D.R. Guy, J.L. McGrath, H.A. Awad, S.R. Gill, E.M. Schwarz // PLoS Pathog. 2020. Vol. 16, No 10. P. e1008988. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008988.
44. Intracellular *Staphylococcus aureus* and antibiotic resistance: implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis / J.K. Ellington, M. Harris, M.C. Hudson, S. Vishin, L.X. Webb, R. Sherertz // J. Orthop. Res. 2006. Vol. 24, No 1. P. 87-93. DOI: 10.1002/jor.20003.
45. Is single-stage revision safe following infected total knee arthroplasty? A critical review / R. Vaishya, A.K. Agarwal, S.K. Rawat, H. Singh, V. Vijay // Cureus. 2017. Vol. 9, No 8. P. e1629. DOI: 10.7759/cureus.1629.
46. Novel insights into *Staphylococcus aureus* deep bone infections: the involvement of osteocytes / D. Yang, A.R. Wijenayaka, L.B. Solomon, S.M. Pederson, D.M. Findlay, S.P. Kidd, G.J. Atkins // mBio. 2018. Vol. 9, No 2. P. e00415-e00418. DOI: 10.1128/mBio.00415-18.
47. 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.
48. Intestinal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causes prosthetic infection via 'Trojan Horse' mechanism: Evidence from a rat model / H. Zhu, H. Jin, C. Zhang, T. Yuan // Bone Joint Res. 2020. Vol. 9, No 4. P. 152-161. DOI: 10.1302/2046-3758.94.BJR-2019-0205.R1.
49. Healthcare-associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S. database / A.F. Shorr, Y.P. Tabak, A.D. Killian, V. Gupta, L.Z. Liu, M.H. Kollef // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34, No 10. P. 2588-2595. DOI: 10.1097/01.CCM.0000239121.09533.09.
50. 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.
51. Human immune proteome in experimental colonization with *Staphylococcus aureus* / S. Holtfrete, T.T. Nguyen, H. Wertheim, L. Steil, H. Kusch, Q.P. Truong, S. Engelmann, M. Hecker, U. Völker, A. van Belkum, B.M. Bröker // Clin. Vaccine Immunol. 2009. Vol. 16, No 11. P. 1607-1614. DOI: 10.1128/CVI.00263-09.
52. Heterogeneity of the humoral immune response following *Staphylococcus aureus* bacteremia / N.J. Verkaik, H.A. Boelens, C.P. de Vogel, M. Tavakol, L.G. Bode, H.A. Verbrugh, A. van Belkum, W.J. van Wamel // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2010. Vol. 29, No 5. P. 509-518. DOI: 10.1007/s10096-010-0888-0.

53. Serum antibodies against *Staphylococcus aureus* can prognose treatment success in patients with bone infections / G. Muthukrishnan, C.A. Beck, J.R. Owen, C. Xie, S.L. Kates, J.L. Daiss // J. Orthop. Res. 2020. 10.1002/jor.24955. DOI: 10.1002/jor.24955.
54. Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions / N. Kavanagh, E.J. Ryan, A. Widaa, G. Sexton, J. Fennell, S. O'Rourke, K.C. Cahill, C.J. Kearney, F.J. O'Brien, S.W. Kerrigan // Clin. Microbiol. Rev. 2018. Vol. 31, No 2. P. e00084-17. DOI: 10.1128/CMR.00084-17.
55. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Osteomyelitis, Septic Arthritis, or Soft Tissue Infection (Excluding Spine and Diabetic Foot) / Expert Panel on Musculoskeletal Imaging; F.D. Beaman, P.F. von Herrmann, M.J. Kransdorf, R.S. Adler, B. Amini, M. Appel, E. Arnold, S.A. Bernard, B.S. Greenspan, K.S. Lee, M.J. Tuite, E.A. Walker, R.J. Ward, D.E. Wessell, B.N. Weissman // J. Am. Coll. Radiol. 2017. Vol. 14, No 5S. P. S326-S337. DOI: 10.1016/j.jacr.2017.02.008.
56. Palestro C.J., Love C., Miller T.T. Infection and musculoskeletal conditions: Imaging of musculoskeletal infections // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20, No 6. P. 1197-1218. DOI: 10.1016/j.berh.2006.08.009.
57. Magnetic resonance imaging for diagnosing foot osteomyelitis: a meta-analysis / A. Kapoor, S. Page, M. Lavalley, D.R. Gale, D.T. Felson // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167, No 2. P. 125-132. DOI: 10.1001/archinte.167.2.125.
58. Revisiting the risks of MRI with Gadolinium based contrast agents – review of literature and guidelines / A.Z. Khawaja, D.B. Cassidy, J. Al Shakarchi, D.G. McGrogan, N.G. Inston, R.G. Jones // Insights Imaging. 2015. Vol. 6, No 5. P. 553-558. DOI: 10.1007/s13244-015-0420-2.
59. A comparison of ferumoxytol with gadolinium as contrast agents for the diagnostic magnetic resonance imaging of osteomyelitis / J. Langsjoen, A. Neuwelt, S. Eberhardt, G. Mlady, U. Shukla, S. Murali, C. Pizanis, L.O. Sillerud // Magn. Reson. Imaging. 2020. Vol. 71. P. 45-54. DOI:10.1016/j.mri.2020.04.012.
60. Bony sequestrum: a radiologic review / F. Jennin, V. Bousson, C. Parlier, N. Jomaah, V. Khanine, J.D. Laredo // Skeletal Radiol. 2011. Vol. 40, No 8. P. 963-975. DOI: 10.1007/s00256-010-0975-4.
61. Radiologic diagnosis of osteoid osteoma: from simple to challenging findings / J.W. Chai, S.H. Hong, J.Y. Choi, Y.H. Koh, J.W. Lee, J.A. Choi, H.S. Kang // Radiographics. 2010. Vol. 30, No 3. P. 737-749. DOI: 10.1148/rg.303095120.
62. Amsilli M., Epaulard O. How is the microbial diagnosis of bacterial vertebral osteomyelitis performed? An 11-year retrospective study // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2020. Vol. 39, No 11. P. 2065-2076. DOI: 10.1007/s10096-020-03929-1.
63. Bori G., McNally M.A., Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When will the Morphomolecular Diagnosis be a Reality? // Biomed. Res. Int. 2018. Vol. 2018. P. 1412701. DOI: 10.1155/2018/1412701.
64. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty / J.H. Lonner, P. Desai, P.E. Dicesare, G. Steiner, J.D. Zuckerman // J. Bone Joint Surg. Am. 1996. Vol. 78, No 10. P. 1553-1558. DOI: 10.2106/00004623-199610000-00014.
65. Getting it right first time: The importance of a structured tissue sampling protocol for diagnosing fracture-related infections / P. Hellebrekers, R.J. Rentenaar, M.A. McNally, F. Hietbrink, R.M. Houwert, L.P.H. Leenen, G.A.M. Govaert // Injury. 2019. Vol. 50, No 10. P. 1649-1655. DOI:10.1016/j.injury.2019.05.014.
66. Acute infectious osteomyelitis in children: new treatment strategies for an old enemy / S. Congedi, C. Minotti, C. Giaquinto, L. Da Dalt, D. Donà // World J. Pediatr. 2020. Vol. 16, No 5. P. 446-455. DOI: 10.1007/s12519-020-00359-z.
67. Alamanda V.K., Springer B.D. The prevention of infection: 12 modifiable risk factors // Bone Joint J. 2019. Vol. 101-B, No 1_Supple_A. P. 3-9. DOI: 10.1302/0301-620X.101B1.BJJ-2018-0233.R1.
68. Risk factors associated with the development of sepsis after reconstructive flap surgery / S. Sparenberg, L.L. Blankensteijn, A.M. Ibrahim, A. Peymani, S.J. Lin // J. Plast. Surg. Hand Surg. 2019. Vol. 53, No 6. P. 328-334. DOI: 10.1080/2000656X.2019.1626738.
69. Microbial Etiology of Pyogenic Vertebral Osteomyelitis According to Patient Characteristics / D.Y. Kim, U.J. Kim, Y. Yu, S.E. Kim, S.J. Kang, K.I. Jun, C.K. Kang, K.H. Song, P.G. Choe, E.S. Kim, H.B. Kim, H.C. Jang, S.I. Jung, M.D. Oh, K.H. Park, N.J. Kim // Open Forum Infect. Dis. 2020. Vol. 7, No 6. ofaa176. DOI:10.1093/ofid/ofaa176.
70. Antimicrobial therapies for Gram-positive infections / C. Eades, S. Hughes, K. Heard, L.S.P. Moore // Clin. Pharmacist. 2017. Sept. 12. Vol 9, No 9. DOI: 10.1211/PJ.2017.20203363.
71. Connolly C.M., Moon M.H., Schneekloth J.S. Jr. The Emerging Role of RNA as a Therapeutic Target for Small Molecules // Cell Chem. Biol. 2016. Vol. 23, No 9. P. 1077-1090. DOI: 10.1016/j.chembiol.2016.05.021.
72. A New Promising Anti-Infective Agent Inhibits Biofilm Growth by Targeting Simultaneously a Conserved RNA Function That Controls Multiple Genes / T.M. Seyler, C. Moore, H. Kim, S. Ramachandran, P.F. Agris // Antibiotics (Basel). 2021. Vol. 10, No 1. P. 41. DOI: 10.3390/antibiotics10010041.
73. Aspirin is an efficient inhibitor of quorum sensing, virulence and toxins in *Pseudomonas aeruginosa* / S.A. El-Mowafy, K.H. Abd El Galil, S.M. El-Messery, M.I. Shaaban // Microb. Pathog. 2014. Vol. 74. P. 25-32. DOI: 10.1016/j.micpath.2014.07.008.
74. Aspirin alleviates orthopedic implant associated infection / Y. Jiang, S.N. Wang, H.T. Wu, H.J. Qin, M.L. Ren, J.C. Lin, B. Yu // Int. J. Mol. Med. 2019. Vol. 44, No 4. P. 1281-1288. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4298.
75. Aspirin administration might accelerate the subsidence of periprosthetic joint infection / Y.P. Wei, J.C. Chien, W.H. Hsiang, S.W. Yang, C.Y. Chen // Sci. Rep. 2020. Vol. 10, No 1. P. 15967. DOI:10.1038/s41598-020-72731-y.
76. Enhanced eradication of intracellular and biofilm-residing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) reservoirs with hybrid nanoparticles delivering rifampicin / P. Guo, H.Y. Xue, B.A. Buttar, N.T. Tran, H.L. Wong // Int. J. Pharm. 2020. Vol. 589. 119784. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119784.
77. Bagnoli F., Bertholet S., Grandi G. Inferring reasons for the failure of *Staphylococcus aureus* vaccines in clinical trials // Front Cell Infect. Microbiol. 2012. Vol. 2. P. 16. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00016.
78. Ахтямов И.Ф., Кузьмин И.И. Ошибки и осложнения эндопротезирования тазобедренного сустава : рук. для врачей. Казань : Центр Оперативной Печати, 2006. 328 с.
79. Van Vugt T.A.G., Arts J.J., Geurts J.A.P. Antibiotic-loaded Polymethylmethacrylate beads and spacers in treatment of orthopedic infections and the role of biofilm formation // Front Microbiol. 2019. Vol. 10. P. 1626. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01626.

Статья поступила в редакцию 24.12.2020; одобрена после рецензирования 30.04.2021; принята к публикации 23.08.2021.

The article was submitted 24.12.2020; approved after reviewing 30.04.2021; accepted for publication 23.08.2021.

Информация об авторах:

1. Денис Владимирович Римашевский – drimashe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8122-5815>;
2. Илдар Фуатович Ахтямов – доктор медицинских наук, профессор, yalta60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5264-5634>;
3. Павел Николаевич Федulichев – p.fedulichev@gmail.com;
4. Wessam Zaalan – wsameeexx@gmail.com;
5. Камил Абдулгамидович Устазов – ustazovkama@gmail.com;
6. Abdul Basith – braddulbasi@gmail.com;
7. Жумахан Мукашович Молдакулов – moldakulov67@mail.ru;
8. Максим Павлович Зиновьев – max_travma@mail.ru.

Information about the authors:

1. Denis V. Rimashevskiy – M.D., drimashe@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8122-5815>;
2. Ildar F. Akhtiamov – Doctor of Medical Sciences, Ph.D., Professor, yalta60@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5264-5634>;
3. Pavel N. Fedulichev – M.D., p.fedulichev@gmail.com;
4. Wessam Zaalan – M.D., wsameeexx@gmail.com;
5. Kamil' A. Ustazov – M.D., ustazovkama@gmail.com;
6. Abdul Basith – M.D., braddulbasi@gmail.com;
7. Jumakhan M. Moldakulov – M.D., moldakulov67@mail.ru;
8. Maxim P. Zinoviev – M.D., max_travma@mail.ru/