

УДК 616.71-002.3-036.8

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА АНТИБИОТИКА НА ШТАММЫ S.AUREUS

Д.А. САГИНОВА, Б.Е. ТУЛЕУБАЕВ, А.А. КОШАНОВА

Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Республика Казахстан



Сагинова Д.А.

Лечение хронического посттравматического остеомиелита (ХПО) остается одной из неразрешенных задач из-за развития резистентности микроорганизмов, длительности заболевания, частоты рецидива. Основой этиологического лечения ХПО является знание микробного пейзажа и его антибиотикоустойчивости.

Цель исследования. Изучить состав микробного пейзажа остеомиелита, определить чувствительность выделенных штаммов к антибактериальным препаратам и оценить бактериологическую эффективность селективного локального транспорта антибиотика на часто высеваемые штаммы возбудителя *in vitro*.

Материал и методы. Проведен анализ микробного пейзажа и антибиотикоустойчивости 112 больных хроническим посттравматическим остеомиелитом с 2016-2017 гг., пролеченных в отделении гнойной травматологии ОЦТО им. проф. Х.Ж. Макажанова. На основании проведенного анализа в Лаборатории коллективного пользования КГМУ *in vitro* биodeградируемый материал «PerOssal», импрегнированный антибиотиком (цефтриаксон), был погружен в чашку с засеянным возбудителем. За чашками наблюдали в течение 10 дней. Серию фотоснимков проводили через 24 часа и через 72 часа.

Результаты и обсуждение. Возбудителями ХПО явились стафилококки (67,9%), энтеробактерии (16%), неферментирующие грамотрицательные бактерии (9,8%), грибы рода *Candida* (3,6%), стрептококки (2,7%). Чувствительность выявлена: 85,7% к цефалоспорином III поколения, 84,1% к аминогликозидам, 89,8% к фторхинолонам. Экспериментально *in vitro* зона задержки роста вокруг импрегнированного антибиотиком биodeградируемого препарата увеличилась с 9,1 мм в первые сутки до 16,0 мм на третьи сутки.

Выводы. Основным возбудителем хронического остеомиелита оказался *S.aureus*, препаратом выбора для лечения явились цефалоспорины 3-го поколения. Экспериментально *in vitro* доказана способность биodeградируемого материала местно пролонгировать и проспективно регулировать действие антибиотика на микробный пейзаж.

Ключевые слова: остеомиелит, биodeградируемый материал, локальный транспорт, микробный пейзаж.

Для цитирования: Сагинова Д.А., Тулеубаев Б.Е., Кошанова А.А. Микробный пейзаж у больных хроническим остеомиелитом и бактериологическая эффективность локального транспорта антибиотика на штаммы *S. aureus* // Медицина (Алматы). – 2018. – №1 (187). – С. 44-48

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

СОЗЫЛМАЛЫ ОСТЕОМИЕЛИТІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ МИКРОБТЫҚ КӨРІНІСІ МЕН S.AUREUS ШТАММДАРЫНА АНТИБИОТИКТЕРДІҢ ЖЕРГІЛІКТІ ТАСЫМАЛДАНУЫНЫҢ БАКТЕРИОЛОГИЯЛЫҚ НӘТИЖЕЛІЛІГІ

Д.А. САҒЫНОВА, Б.Е. ТӨЛЕУБАЕВ, А.А. ҚОШАНОВА

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

Созылмалы остеомиелиті бар науқастардың микробтық көрінісі мен *S.aureus* штаммдарына антибиотиктердің жергілікті тасымалдануының бактериологиялық нәтижелілігі.

Созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиттің (СЖО) емі аурудың ұзақтығына, рецидивтер жиілігіне және микроағзаларда пайда болатын резистенттіліктің артуына байланысты әлі күнге дейін шешілмеген мәселе болып табылады. Микробтық көрініс пен оның антибиотиктерге сезімталдығын білу СЖО этиологиялық емінің негізі болып табылады.

Зерттеудің мақсаты. Остеомиелиттің микробтық көрінісінің құрамын зерттеу, анықталған штаммдардың антибиотикалды препараттарға сезімталдығын анықтау және жиі бөлінетін штаммдарға *in vitro* жағдайында антибиотиктің таңдамалы жергілікті тасымалдануының бактериологиялық ұтымдығын бағалау.

Материал және әдістері. «Профессор Х.Ж. Мақажанов атындағы ОТОО» ірінді жарақат бөлімшесінде 2016-2017 жж. емделген созылмалы жарақаттан кейінгі остеомиелиті бар 112 науқастың микробтық көрінісі мен антибиотиктерге сезімталдығына сараптама жүргізілді. Жүргізілген сараптама негізінде ҚММУ-дың Ұжымдық пайдалану зертханасында *in vitro* жағдайында антибиотик (цефтриаксон) байытылған биоыдыраушы материал «PerOssal» қоздырғышы егілген табақшаға қондырылды. Табақшаларға 10 күн бақылау жүргізілді. Фотосуреттерді 24 және 72 сағаттан соң жасады.

Нәтижелері және талқылауы. СЖО қоздырғыштары стафилококктар (67,9 %), энтеробактериялар (16%), ферменттелмейтін грамтеріс бактериялар (9,8%), *Candida* саңырауқұлақтары (3,6%), стрептококктар (2,7%) болды. Сезімталдық 85,7% жағдайда III туыстастықтағы цефалоспоринерге, 84,1% аминогликозидтерге, 89,8 % фторхинолондарға анықталды. *In vitro* экспериментінде антибиотикке байытылған

Контакты: Сагинова Дина Азимовна, докторант кафедры Общей хирургии и травматологии Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда, ул. Гоголя, 40, индекс: 100000. Saginova@kgmu.kz

Contacts: Dina A. Saginova, Doctoral student of the Department of General Surgery and Traumatology Karaganda State Medical University, Karaganda c., Gogol st. 40, index:100000. E-mail: Saginova@kgmu.kz

Поступила: 09.01.2018

биоыдыраушы препарат айналасында есудің тоқтау аймағы бірінші тәулікте 9,1 мм-ге, ал үшінші тәулікте 16,0 мм-ге дейін ұлғайды.

Қорытынды. Созылмалы остеомиелиттің негізгі қоздырғышы *S.aureus* болып шықты, емдеуге арналған таңдау препараттары III туыстастықтағы цефалоспориноидер болды. *In vitro* экспериментінде биоыдыраушы материалдардың жарадағы қоздырғыштарға антибиотик әсерін жергілікті ұзарту және проспективті реттеу қасиеті дәлелденді.

Негізгі сөздер: остеомиелит, биоыдыраушы материал, жергілікті тасымалдау, микробтық көрініс.

SUMMARY

MICROFLORA OF THE PATIENT WITH OSTEOMYELITIS AND BACTERIOLOGICAL EFFICACY OF LOCAL TRANSPORT OF ANTIBIOTIC TO STRAINS OF *S. AUREUS*.

DA SAGINOVA, BE TULEUBAYEV, AA KOSHANOVA

Karaganda State Medical University, Karaganda c., Republic of Kazakhstan

Treatment of chronic posttraumatic osteomyelitis (CPO) remains one of the unresolved problems due to the development of resistance of microorganisms, the duration of the disease, the frequency of relapse. The basis of the etiological treatment of CPV is the knowledge of the microbial landscape and its antibiotic sensitivity.

The purpose of this study was to study the composition of the microbial landscape of osteomyelitis, to determine the sensitivity of the isolated strains to antibacterial drugs and to evaluate the bacteriological efficacy of selective local antibiotic transport for frequently excreted strains of the pathogen *in vitro*.

Material and methods. The analysis of microbial landscape and antibiotic sensibility of 112 patients with chronic posttraumatic osteomyelitis since 2016-2017 years, treated in OCTO named after prof. H.Zh. Makazhanov. Based on the *in vitro* analysis, the biodegradable material "PerOssal" impregnated with antibiotic (ceftriaxone) was immersed in a dish with a sowed pathogen. The cups were observed for 10 days. A series of photographs was conducted 24 hours and 72 hours later.

Results and discussion. Staphylococcus is caused by staphylococci (67.9%), enterobacteria (16%), nonfermenting gram-negative bacteria (9.8%), *Candida* (3.6%), streptococci (2.7%). Sensitivity was revealed: 85.7% to cephalosporin's of the third generation, 84.1% to aminoglycosides, 89.8% to fluoroquinolones. Experimentally *in vitro* The zone of growth retardation increased from 9.1 mm to 16.0 mm on the third day.

Conclusions. The main causative agents of chronic osteomyelitis is *S. aureus*, the drug of choice for treatment are the third generation cefosporins. Experimentally *in vitro*, the ability of a biodegradable material to locally prolong and prospectively regulate the action of an antibiotic on a microbial landscape has been demonstrated.

Keywords: osteomyelitis, biodegradable material, local transport, microbial landscape.

For reference: Saginova DA, Tuleubayev BE, Koshanova AA. Microflora of the patient with osteomyelitis and bacteriological efficacy of local transport of antibiotic to strains of *S. aureus*. *Meditisina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;1(187):44-48 (In Russ.)

Хронический остеомиелит – это длительно протекающее воспаление костного мозга с образованием свищей и секвестров, за счет персистенции патогенных микроорганизмов [1]. До настоящего времени из-за затяжного течения заболевания, отсутствия клинического эффекта от лечения, высокого риска возникновения рецидивов остеомиелит остается одной из неразрешенных проблем [1, 2, 3, 10]. Причинами возникновения остеомиелита является множество факторов. Постоянно возрастающее количество травм в результате дорожно-транспортных происшествий, рост хирургической активности в стационарах, в том числе и увеличение количества артропластических операций, приводят к прогрессированию заболеваемости хроническим остеомиелитом [4]. Одним из факторов развития инфекции является образование биопленочных структур микроорганизмами, которые трудно поддаются антибактериальной терапии. С географической точки зрения остеомиелит чаще возникает в развивающихся странах, что связано с экономической составляющей, образом жизни и качеством медицинских услуг [3]. Обширное повреждение мягких тканей, наличие перелома также являются предрасполагающими факторами для инфекции. Скорость заражения варьирует от 1 до 5% при проведении оперативных вмешательств и увеличивается при наличии у пациента открытых и оскольчатых переломов [2]. Некротизированная ткань, секвестры, недостаточное кро-

воснабжение являются предрасполагающим фактором для развития инфекции. До настоящего времени нет стандартной научно обоснованной терапии остеомиелита. Основная масса хирургов склоняется к агрессивной тактике лечения с удалением всех внутренних имплантатов [5]. Имплантаты, покрытые биопленкой, способствуют персистенции инфекции [6, 7]. Поэтому, металлофиксаторы часто удаляются и заменяются внешними фиксаторами [8]. Однако, лечение с помощью внешних фиксаторов требует больше ответственности от пациента по уходу и связаны со значительными осложнениями и продолжительностью лечения. С другой стороны, стабильная фиксация также важна для адекватного заживления костей [2]. Поэтому некоторые авторы рассматривают, по меньшей мере, временное удержание имплантата и предлагают ликвидировать инфекцию после завершения лечения костей либо применяют двухэтапное лечение: на первом этапе ликвидировать инфекцию, а уже затем вновь фиксировать отломки [9, 10]. Ликвидировать инфекцию с помощью системной терапии достаточно сложно, и в литературе отмечают большой процент неудовлетворительных результатов при ее использовании. Поэтому сейчас все больше исследователей наряду с системным введением антибиотиков применяют и его локальный транспорт. В качестве локального транспорта используют как нерассасывающиеся, так и рассасывающиеся препараты.

Цель данного исследования – провести анализ микробного пейзажа и антибиотикочувствительности у пациентов с хроническим остеомиелитом, оценить бактериологическую эффективность биодеградируемого материала «PerOssal», импрегнированного антибиотиком цефтриаксон, на штаммы наиболее часто высеваемого возбудителя у пациентов с хроническим остеомиелитом *in vitro*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены больные, проходившие лечение на базе Областного центра травматологии и ортопедии им. Х.Ж. Макажанова с 2016 по август 2017 гг. Критериями включения больных было наличие у больных персистирующей инфекции кости, наличие свищей, секвестров, результатов бактериологического подтверждения инфекции. Критериями исключения больных из обследования были наличие тяжелой сопутствующей патологии, беременность, отсутствие подтвержденного бактериологически инфекционного процесса, а также отказ пациента от участия. В исследование было включено 112 больных, из них 79 мужчин (70,5%), 33 женщины (29,5%). Средний возраст больных составил $44,4 \pm 14,02$ года (min – 18, max – 82). 96 (85%) человек составило работоспособное население от 18 до 60 лет. По локализации основную массу больных представляли больные остеомиелитом нижних конечностей – 76 (67,3%), среди которых у 44 (38,9%) наблюдался остеомиелит костей голени. Для определения наиболее часто высеваемого штамма возбудителя проведен анализ бактериологических посевов, взятых из ран и свищей пациентов с хроническим остеомиелитом.

In vitro определяли антимикробную активность биодеградируемого материала, импрегнированного антибиотиком, в отношении эталонных штаммов и 10 клинических штаммов *S.aureus*, выделенных от больных хроническим остеомиелитом. В качестве биодеградируемого материала был применен препарат «PerOssal» (AOS, Германия). Он состоит из нанокристаллического гидроксипатита и сульфата кальция и обладает селективным биодеградируемым свойством. Согласно антибиотикограммам пациентов был выбран наиболее чувствительный антибиотик (цефтриаксон).

18-часовые культуры исследуемых штаммов были инкубированы в термостате при температуре 37°C, суспензированы в стерильном физиологическом растворе, с доведением их до концентрации 10^5 КОЕ/мл по стандарту мутности. 500 мкл суспензии равномерно распределены по поверхности агара Мюллера-Хинтона для получения равномерного роста в трех чашках Петри. Антибиотик растворяли согласно инструкции применения в 0,9% растворе NaCl. Также согласно инструкции применения препарата «PerOssal» его погружали на 10-15 минут в готовый раствор антибиотика (рис. 1). Первая чашка Петри являлась контролем, т.е. в ней был засеян только возбудитель (рис. 2). Во второй чашке был погружен биодеградируемый материал «PerOssal» без антибиотика. В третьей чашке был погружен биодеградируемый материал «PerOssal», импрегнированный антибиотиком (цефтриаксон). Далее все чашки в стерильных условиях помещались в термостат при температуре 37°C. За чашками наблюдали в течение 10 дней. Серию фотоснимков проводили через 24 часа и через 72 часа. Зону задержки роста измеряли с помощью линейки.



Рисунок 1 – Препарат «PerOssal» погружен в раствор антибиотика



Рисунок 2 – Чашка Петри, засеянная возбудителем

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов бактериологического исследования показал наличие монокультуры у 99 больных (88,4%), ассоциаций микроорганизмов у 10 больных (8,9%), у 3 (2,7%) – отсутствие роста.

Количественное распределение штаммов показано на рисунке 3. Основными возбудителями хронического остеомиелита высевались стафилококки – 76 (67,9%), из них *St. aureus* – 43 (38,4%), на втором месте стоит *St. epidermidis* – 17 (15,2%), *St. haemolyticus* – 9 (8%), *St. saprofiticus* – 5 (4,5%), *St. faecium* – 2 (1,8%). Согласно нашим и литературным данным, основным возбудителем костной инфекции является золотистый стафилококк [1].

На втором месте по распространению высеяно семейство энтеробактерии 16%: из них девять штаммов принадлежали роду *Klebsiella*, из которых *Klebsiella ozoenae* 4 штамма, по два штамма встречались *Klebsiella oxytoca* и *Klebsiella ornithinolyticus* и одному штамму - *Klebsiella pneumoniae*. Из этого семейства также высеяно 4 штамма *Eserichia coli*, три штамма *Enterobacter cloacae*, по одному штамму *Morganella morganalis*, *Proteus mirabilis*.

На третьем месте среди выделенных организмов находились неферментирующие грамотрицательные бактерии, из которых наиболее часто встречались *Acinetobacter haemolyticus* (4 штамма), *Pseudomonas aeruginosa* (2 штамма), *Acinetobacter baumania* и *Pseudomonas fluorescens* по

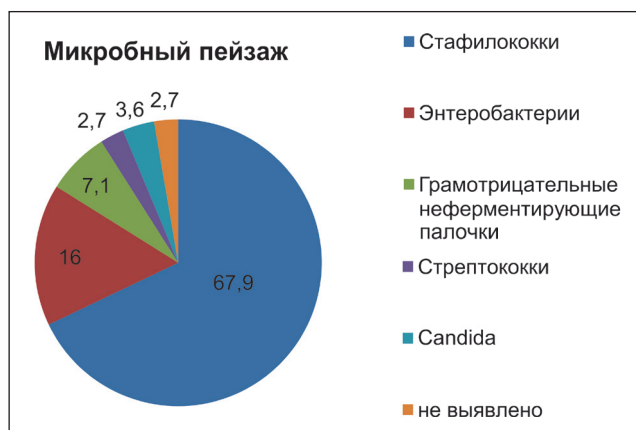


Рисунок 3 – Микробный пейзаж больных хроническим посттравматическим остеомиелитом

одному штамму. Стрептококки составили 2,7% от общего количества и представлены по одному штамму *Streptococci bovis*, *pyogenes*, *canis*. Грибы рода *Candida* выделены у 4 больных (3,6%). Нами проведен анализ микробного пейзажа больных хроническим остеомиелитом. Мы выявили, что основным возбудителем хронического остеомиелита является *S. aureus*. Полученные данные полностью совпадают с ранее проведенными исследованиями, где было показано, что основным возбудителем остеомиелита, является золотистый стафилококк [8].

Анализ определения чувствительности штаммов бактерий показал, что антибиотикорезистентные штаммы высеяны в 8,9% случаев. В большинстве случаев отмечалась антибиотикорезистентность к бензилпенициллину и цефазолину. Основной группой антибиотиков, которые могут быть использованы для лечения остеомиелита, являются цефалоспорины 3 поколения (85,7%). При этом чувствительность чаще всего сохранена в отношении золотистого стафилококка (98%), резистентность выявлена у рода клебсиелл и грамотрицательных неферментобразующих бактерий. Чувствительность к группе аминогликозидов составляет 84,1%, группе фторхинолонов (ципрофлоксацин и левофлоксацин) – 89,8%.

Учитывая проведенный анализ микробного пейзажа и антибиотикограммы, антибактериальная активность биодеградируемого материала «PerOssal», импрегнированного цефтриаксоном, изучалась на госпитальных штаммах золотистого стафилококка, выделенных от больных хроническим остеомиелитом. Результаты полученных исследований приведены в таблице 1.

Из приведенных результатов следует, что биодеградируемый материал, импрегнированный антибиотиком, обладал антибактериальной активностью в отношении грамположительных (рис. 4, 5), т.е. наиболее встречающихся

штаммов микроорганизмов. Зоны задержки роста в чашках с биодеградируемым материалом, импрегнированным антибиотиком, была выше, что говорит о том, что данный препарат местно пролонгирует действие и обладает проспективно регулирующим действием антибиотика на микробный пейзаж.

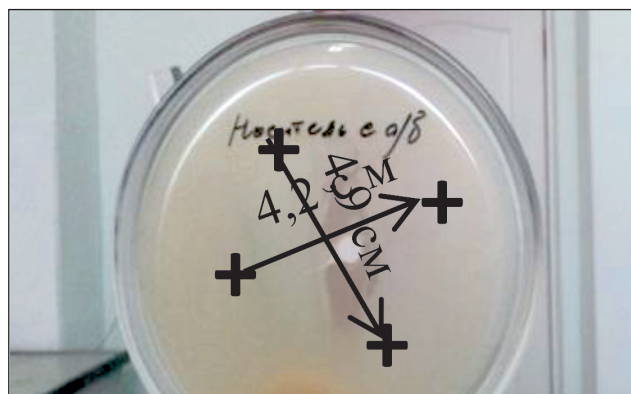


Рисунок 4 – Результат через 24 часа

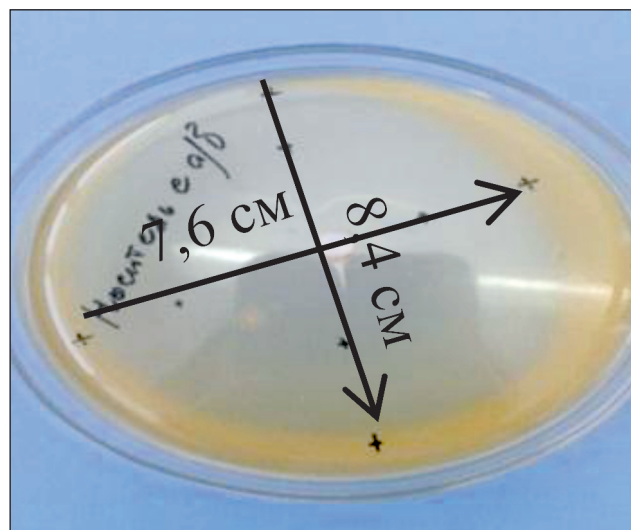


Рисунок 5 – Результат через 72 часа

ВЫВОДЫ

В 67,9% основными возбудителями инфекции при хроническом остеомиелите являются стафилококки. Чувствительность выявлена: у 85,7% к цефалоспорином III поколения, к аминогликозидам - у 84,1%, к фторхинолонам у 89,8%. Экспериментально *in vitro* доказана способность биодеградируемого материала, импрегнированного цефтриаксоном, местно пролонгировать и проспективно регулировать действие антибиотика на *S. aureus*.

Таблица 1 – Антибактериальное действие биодеградируемого материала, импрегнированного антибиотиком, на основной штамм возбудителя хронического остеомиелита

Штаммы	Биодеградируемый материал, импрегнированный антибиотиком (диаметр зоны задержки в мм)				
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
<i>S. aureus</i>	9,1±0,4	16,0±0,5	16,0±0,5	16,0±0,5	16,0±0,5

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 van Vugt T.A.G., Geurts J., Arts J. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis // *BioMed Research International*. – Vol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6984656>
- 2 Aytaç S., Schnetzke M., Swartman B., Herrmann P., Woelfl C., Heppert V., Gruetzner P., Guehring T. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula // *Arch Orthop. Trauma Surg.* – 2014. – Vol. 134(2). – P. 159-165
- 3 Nan Jiang, Yun-fei Ma, Yi Jiang, Xing-qi Zhao, Guo-ping Xie, Yan-jun Hu, Cheng-he Qin, Bin Yu Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94. – No. 42
- 4 Кильметов Т.А., Ахтямов И.Ф., Гальмутдинов И.Ш., Гатина Э.Б., Еремин, И.К., Алиев Э.И., Исмаилов Х.Г. Локальная антибиотикотерапия при инфекции области эндопротеза сустава // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – №2. – С. 180-184
- 5 Tiemann A.H., Gunther A., Hofmann O. Principles of the therapy of bone infections in adult extremities Are there any new developments? // *Strat Traum Limb Recon*. – 2009. – Vol. 4. – P. 57–64. DOI 10.1007/s11751-009-0059
- 6 Metsemakers J. et al. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts // *Injury*. – 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.019>
- 7 Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Current concepts: prosthetic-joint infections // *New Engl J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 1645–1654
- 8 Wagner Ch., Sara Aytac, Hänsch G. Maria. Biofilm growth on implants: bacteria prefer plasma coats // *Int J Artif Organs*. – 2011. – Vol. 34(9). – P. 811-817
- 9 Hofmann G.O., Bar T., Bühren V. The osteosynthesis implant and early postoperative infection: healing with or without the removal of the material? // *Chirurg*. – 1997. – Vol. 68. – P. 1175–1180
- 10 Макишев Д.А. Замещение диафизарных дефектов у больных с посттравматическим остеомиелитом трубчатых костей // «Медицина және экология». – 2010. – №3. – С. 66-69

REFERENCES

- 1 van Vugt TAG, Geurts J, Arts J. Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis. *BioMed Research International*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6984656>
- 2 Aytaç S, Schnetzke M, Swartman B, Herrmann P, Woelfl C, Heppert V, Gruetzner P, Guehring T. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula. *Arch Orthop. Trauma Surg*. 2014;134(2):159-65
- 3 Nan Jiang, Yun-fei Ma, Yi Jiang, Xing-qi Zhao, Guo-ping Xie, Yan-jun Hu, Cheng-he Qin, Bin Yu Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China. *Medicine*. 2015;94(42)
- 4 Kilmotov TA, Ahtyamov IF, Galmutdinov ISH, Gatina EB, Eremim IK, Aliev EI, Ismailov HG. Local antibiotic therapy for infection of the joint endoprosthesis area. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2014;2:180-4 (In Russ.)
- 5 Tiemann AH, Gunther A, Hofmann O. Principles of the therapy of bone infections in adult extremities Are there any new developments? *Strat Traum Limb Recon*. 2009;4:57–64. DOI 10.1007/s11751-009-0059
- 6 Metsemakers J. et al. Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts. *Injury*. 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.019>
- 7 Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Current concepts: prosthetic-joint infections. *New Engl J. Med*. 2004;351:1645–54
- 8 Wagner Ch, Sara Aytac, Hänsch G. Maria. Biofilm growth on implants: bacteria prefer plasma coats. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):811-7
- 9 Hofmann GO, Bar T, Bühren V. The osteosynthesis implant and early postoperative infection: healing with or without the removal of the material? *Chirurg*. 1997;68:1175–80
- 10 Makishev DA. Replacement of diaphysial defects in patients with posttraumatic osteomyelitis of tubular bones. *Meditsina i ekologiya = Medicine and ecology*. 2010;3:66-9 (In Russ.)