

10. Емельянов В.Г., Денисов А.Г., Куляба Т.Л. //Съезд травматологов-ортопедов России, 6-й: Тезисы докладов. — Н. Новгород, 1997. — С. 485.
11. Кнешевицкий В.М. //Хирургия. — 1981. — N 3. — С. 16–18.
12. Крупко И.Л., Глебов Ю.И. Переломы области голеностопного сустава и их лечение. — Л., 1972.
13. Кузьменко В.В., Соловьев А.Н., Бондаренко В.Н. //Ортопед. травматол. — 1978. — N 7. — С. 7–10.
14. Мишко П.В. //Там же. — 1973. — N 9. — С. 63–69.
15. Охотский В.П., Титов С.В. //Там же. — 1987. — N 5. — С. 29–32.
16. Охотский В.П., Бялик И.Ф. Консервативное лечение внутрисуставных переломов дистального отдела голени и лодыжек: Метод. рекомендации. — М., 1975. — С. 1–7.
17. Павлова В.Н. Синовиальная среда суставов. — М., 1980. — С. 115–155.
18. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.Н., Павлов Г.Г. и др. Хрящ. — М., 1988. — С. 320.
19. Павлова В.Н., Крамаренко Г.Н., Истомина И.С. //Ортопед. травматол. — 1980. — N 10. — С. 30–35.
20. Ревенко Т.А., Гаврилов И.И., Кравцева Г.В. //Там же. — 1985. — N 4. — С. 17–18.
21. Ткаченко С.С. //Там же. — 1976. — N 10. — С. 83–90.
22. Франке К. Спортивная травматология: Пер. с нем. — М., 1981. — С. 164.
23. Хуснитдинов А. Открытые неогнестрельные переломы и переломовывихи голеностопного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1973. — С. 12–15.
24. Черкес-Заде Д. Д. Артроскопическая диагностика и лечение застарелых повреждений голеностопного сустава: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — С. 79–82.
25. Шануро К.И. //Актуальные проблемы артрологии. — Л., 1979. — С. 150–154.
26. Campbell's operative orthopedics. — 9th ed. — Mosby, 1998. — Vol. 1. — P. 143–156.
27. Coughlin M.J., Mann R.A. Surgery of the foot and ankle. — 7th ed. — Mosby, 1999. — Vol. 1. — P. 651–659.
28. Dent C.M., Pati I.M. //J. Bone Jt Surgery. — 1993. — Sept. — P. 75–80.
29. Ferkel R.D. Arthroscopic surgery: the foot and ankle. — New York, 1996. — P. 216–231.
30. Glick J.M., Morgan C.D., Myerson M.S. et al. //J. Arthroscop. Related Surg. — 1996. — Vol. 12, N 4. — P. 428–434.
31. Loomer R. //Am. J. Sports Med. — 1993. — Vol. 21. — P. 13–19.
32. Mann M.D., Rougstad K.M. //Foot & Ankle. — 1998. — Vol. 19, N 1. — P. 3–9.
33. Morgan C.D. //AAOS 67th Annual meeting. — Orlando, 2000. — P. 112–115.
34. Morgan C.D. //Ibid. — P. 1–4.
35. Myerson M.S., Quill G. //Clin. Orthop., 1991. — Jul. — P. 84–95.
36. Schneider T., Strauss J., Abel R. Arthroscopy of the ankle joint. — Dusseldorf, 1999. — P. 1–7.
37. Stephenson K.A., Raines R.A. //Operat. Techn. Sports Med. — 1999. — Vol. 7, N 1. — P. 20–28.
38. Stone J.W. //AAOS 67th Annual meeting. — Orlando, 2000. — P. 5.
39. Tasto J.P. //Ibid. — P. 116–121.
40. Tasto J.P. //AOFAS Annual summer meeting. — San Diego, 1999. — P. 1–3.

© И.И. Кузьмин, 2000

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

И.И. Кузьмин

Казанский государственный медицинский университет;  
Приморская краевая клиническая больница, Владивосток

Инфекции костно-суставной системы относятся к наиболее сложным для диагностики и лечения, что обусловлено рядом факторов:

- 1) морфофункциональными характеристиками костного матрикса [29];
- 2) частым использованием различных абиогенных материалов (металлоконструкций, эндопротезов, костных трансплантатов, цементов [21, 22] и т.д.);
- 3) полимикробным характером колонизирующей микрофлоры;
- 4) латентным клиническим течением, которое приводит к запоздалой диагностике.

Наибольшее значение в ортопедо-травматологической практике имеют инфекционные осложнения после эндопротезирования суставов и остеомиелиты. Патогенетические механизмы этих инфекций во многом схожи, так как в их основе лежит колонизация микроорганизмами поверхности абиогенного субстрата.

### Особенности воздействия микроорганизмов на костную ткань

Костная ткань обладает рядом свойств, создающих множество крайне трудных проблем для диагностики и лечения возникающих в ней инфекций [30]. Кость — единственная ткань, имеющая твердый неорганический матрикс, который является фактически абиогенным материалом в живой ткани, отсюда — совершенно особые условия для развития инфекционного процесса. Сам матрикс, как и любой абиогенный материал, лишен естественной иммунной защиты, осуществляемой главным образом системой мононуклеарных фагоцитов (макрофагов) — ключевым звеном иммунологического надзора.

В норме существует биологический барьер, отделяющий костный матрикс от окружающих тканей. Этот барьер очень непрочен и представлен только скудными элементами периваскулярной соединительной ткани. При любых травмах, операциях и

иных вмешательствах на костно-суставной системе он неизбежно разрушается. Вот почему столь высока опасность возникновения посттравматических и послеоперационных остеомиелитов, в том числе и после таких широко распространенных манипуляций, как проведение спиц при скелетном вытяжении. Этот барьер разрушается и при любых неблагоприятных изменениях, происходящих в кости, например при нарушениях кровоснабжения различной этиологии.

Но даже здоровая кость не защищена от риска возникновения инфекций. Транзиторная бактериемия является постоянным фактором жизни организма и постоянно возникает даже в физиологических условиях вследствие попадания в кровотоки микроорганизмов из нестерильных полостей организма, главным образом из желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем. Особенно интенсивной она бывает при проведении в этих областях различных вмешательств: стоматологических, хирургических, урологических, гинекологических, эндоскопических. Большинство попавших в кровь бактерий разрушаются в кровотоке под действием неспецифических систем гуморального иммунитета, большей частью альтернативным путем активации комплемента. Часть же микроорганизмов, преодолевших эндотелиальный барьер капилляров, оказывается в периваскулярной соединительной ткани.

Основой местной иммунной системы являются макрофаги. Если возможностей этой системы оказывается недостаточно для элиминации возбудителя, развивается локальный воспалительный процесс. В любой другой ткани происходит вовлечение соседних структур, объединяющее их иммунореактивные возможности. В костной ткани это невозможно, поскольку периваскулярная соединительная ткань непосредственно граничит с неорганическим матриксом. Потому бактерии относительно легко преодолевают этот барьер и колонизируют костный матрикс.

Изучение взаимодействия микроорганизмов с поверхностью абиогенного субстрата началось около 20 лет назад, и лишь в последние 10 лет эта проблема стала исследоваться с точки зрения современной медицины. Несмотря на все прилагаемые усилия, прогресс в данной области оказался не столь значительным. Это связано с чрезвычайной сложностью исследования, поскольку все методы классической микробиологии, позволяющие изучать в динамике различные аспекты жизнедеятельности микроорганизмов, разработаны для исследования микроорганизмов, находящихся в объеме питательной среды. Поэтому корректное исследование биохимических процессов, происходящих при адгезии к субстрату, обычными методами невозможно. Классическая микробиология никогда не сталкивалась с необходимостью изучения сложных гетерогенных микробных сообществ, и особенно с потребностью изучения пространственной организации метаболических процессов в них. Основная для изучения этих важнейших в современной медицине проблем появилась только с прогрессом в таких областях, как разработка сложных технических систем, основанных на различных видах сканирующей микроскопии (использование сканирующих мик-

росенсоров для непосредственного изучения пространственного распределения различных физико-химических параметров; применение магнитного резонанса высокого разрешения для неинвазивного контроля изменений этих параметров во времени; внедрение методов молекулярной генетики с возможностью изучения пространственной организации экспрессии различных генов с предварительно присоединенными репортерными маркерами).

Микроорганизмы, колонизирующие абиогенный субстрат, имеют ряд принципиальных отличий от тех же микроорганизмов, не адгезированных к поверхности. Это связано с фундаментальными особенностями микроорганизмов, на протяжении всей своей эволюции адаптировавшихся к существованию на поверхности субстратов в их естественной экологической среде. Адгезия к субстрату является способом сохранения популяции в данной экологической нише, в том числе и в неблагоприятных условиях. Поэтому адгезированное состояние микроорганизмов является эволюционным приспособлением для выживания в неблагоприятных условиях [10].

Соответственно, адгезированные микроорганизмы обладают рядом характерных черт, обеспечивающих их устойчивость к внешним воздействиям. В результате спектр возможных возбудителей становится чрезвычайно широким и включает все микроорганизмы, способные обитать в организме человека. При этом колонизировать одну и ту же поверхность одновременно могут самые разнообразные бактерии и грибы (в норме населяющие кишечник, ротовую полость, кожу), формируя смешанные колонии. Поэтому практически все инфекции костной ткани и имплантированных абиогенных материалов являются смешанными, с возможным участием практически любых микроорганизмов в самых разнообразных сочетаниях.

Бактериальная популяция, формирующаяся на поверхности абиогенного субстрата, весьма гетерогенна, т.е. неоднородна по своим свойствам. Микроорганизмы на поверхности субстрата способны существовать в нескольких формах: как в виде отдельных клеток или микроколоний — кластеров клеток, так и в виде сообществ, по сложности организации не уступающих тканям многоклеточных организмов, — они названы биопленкой (biofilms) [16].

В общих чертах патогенез колонизации таких субстратов, как неорганический матрикс костной ткани и поверхность имплантатов, можно представить следующим образом. Микроорганизмы способны проникать из кровотока через эндотелий несколькими путями. Во-первых, через пространства между эндотелиальными клетками, которые особенно увеличиваются при ослаблении межклеточной адгезии, возникающей при любой активации эндотелия, характерной для различных метаболических, воспалительных, механических или ишемических повреждений. Этим путем способны проникать практически любые микроорганизмы. Другой путь проникновения — через эндотелиальные клетки посредством транцитоза (процесс активного транспорта пиноцитозных вакуолей через эндотелиальную клетку). Этот процесс также усиливается при активации эндотелия и также может стать путем проникновения практически любых микроорганизмов.

Оказавшись в соединительной ткани, микроорганизмы способны задерживаться и накапливаться в ней благодаря специальным рецепторам к таким наиболее распространенным компонентам соединительнотканного матрикса, как коллаген и фибронектин [19]. Очень хорошо эти рецепторы изучены у стафилококков — наиболее часто обнаруживаемых микроорганизмов при инфекциях в травматологии и ортопедии [26]. Создание препаратов-блокаторов этих рецепторов может снизить способность микроорганизмов к накоплению в соединительной ткани и предотвратить их дальнейшее распространение. Мигрируя по соединительнотканному матриксу, микроорганизмы оказываются вблизи поверхности абиогенного субстрата. Для преодоления различных физико-химических сил, препятствующих сближению клеточной стенки микроорганизма с поверхностью, необходимо наличие подвижности. Отсутствие ее снижает вероятность контакта с субстратом и, следовательно, уменьшает скорость его колонизации. Поэтому разработка препаратов, снижающих подвижность (способствующих блокированию системы транспорта флагеллина на поверхность клетки и его сборки в жгутики или системы, обеспечивающей движения жгутиков), может быть перспективна для предотвращения адгезии микроорганизмов к клинически значимым субстратам.

При сближении на достаточное для адгезии расстояние микроорганизмы прикрепляются к субстрату при помощи специализированных рецепторов, находящихся на концах пилей — специальных выростов клеточной поверхности. Для наиболее изученной в этом отношении *E. coli* эта структура представлена маноэчувствительными адгезинами, связанными с системой типа I пилей. Поиск веществ, ингибирующих связь этих адгезинов с их субстратом, является чрезвычайно перспективным направлением для решения проблем, касающихся колонизации микроорганизмами абиогенных субстратов.

После адгезии к поверхности происходят значительные изменения метаболического состояния микроорганизмов. Это обусловлено активацией экспрессии специфического *st*-фактора путем каскада пострецепторных реакций, берущих свое начало от активации рецепторов адгезии при контакте с поверхностью [11]. Появление нового *o*-фактора приводит к полной перестройке спектра экспрессируемых генов, так как *o*-фактор определяет способность РНК полимеразного комплекса транскрибировать те или иные гены и целые генные семейства. При этом бактерии переходят в покоящееся состояние, которое является эволюционным приспособлением к выживанию в неблагоприятных условиях. Скорость пролиферации и интенсивность всех метаболических процессов значительно снижаются. Нарастает генетическая нестабильность, приводящая к увеличению скорости генетического обмена, активации мобильных элементов, повышению вероятности возникновения мутаций [14]. Все это чрезвычайно затрудняет диагностику таких инфекций. Низкая скорость роста делает невозможным выращивание таких бактерий на любой питательной среде. Практически полное отсутствие биохимической активности исключает

возможность детекции и идентификации этих микроорганизмов с использованием самых современных диагностических систем, основанных на определении биохимической активности.

Снижение метаболической активности адгезированных микроорганизмов создает значительные трудности и для антибиотикотерапии таких инфекций. Все антибиотики являются ингибиторами метаболизма. Они блокируют работу жизненно важных для микроорганизмов ферментов. Снижение скорости метаболизма приводит к соответствующему снижению эффективности антибиотиков. Кроме того, уменьшение проницаемости внешней мембраны и активация системы удаления чужеродных веществ (*efflux system*) способствуют снижению поступления и повышению выброса антибактериальных препаратов [27]. Вследствие этого концентрация антибиотиков внутри бактериальной клетки уменьшается. Усиление генетической нестабильности ведет к повышению скорости возникновения и распространения антибиотикорезистентности [12].

Генетические процессы, лежащие в основе трансформации бактерий в адгезированные формы, остаются практически неизученными, так как одновременное исследование экспрессии большого количества неизвестных генов до недавнего времени было невозможным. Появление в последние 5 лет новой технологии синтеза олигонуклеотидов непосредственно на поверхности специальных пластин, получивших название олигонуклеотидных ДНК-чипов, позволяет одновременно изучать экспрессию нескольких тысяч генов [33]. Применение этой технологии дало бы возможность определить гены, участвующие в контроле и осуществлении перестройки метаболизма в процессе адгезии к субстрату. Знание нуклеотидной последовательности этих генов и соответственно аминокислотной последовательности кодируемых ими белков позволит детально изучить их. Исследование этих белков может стать основой для создания препаратов, блокирующих их активность и, следовательно, препятствующих развитию микроорганизмов на поверхности абиогенных субстратов.

Формирование защитной слизистой капсулы обеспечивает рассматриваемым микроорганизмам неуязвимость для иммунной системы. Адгезированные к поверхности микроорганизмы теряют многие характерные поверхностные белковые маркеры, являющиеся мишенями для специфического иммунного ответа, что препятствует их элиминации иммунной системой и не позволяет произвести их идентификацию с использованием современных иммунологических тест-систем. Эти особенности определяют латентный характер течения инфекции со скудной клинической симптоматикой, а также низкий уровень биохимических и иммунологических проявлений воспалительного процесса.

Все это делает проблему остеомиелитов одной из острейших в современной травматологии. Отсутствие адекватных методов диагностики приводит к невозможности выбора соответствующей антибиотикотерапии, в результате чего лечение остеомиелитов остается малоэффективным.

## К патогенезу «асептического» расшатывания эндопротезов

Наличие имплантата, особенно такого массивного, как эндопротез, еще больше осложняет ситуацию. При эндопротезировании суставов инфекционные осложнения занимают особое место среди всех осложнений ввиду их высокой частоты, непредсказуемости возникновения и течения, тяжести последствий [18]. Традиционно наиболее важным и фактически неизбежным осложнением эндопротезирования считается асептическая нестабильность, которая и является причиной подавляющего большинства ревизионных операций. Современные исследования позволяют глубже понять патогенез асептической нестабильности. В общих чертах он состоит в индуцировании костной резорбции провоспалительными цитокинами — interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), tenascin-C и т.д., синтезируемыми окружающими эндопротез макрофагами [13, 25]. Индукция синтеза этих цитокинов осуществляется в результате контакта их рецепторов с поверхностью эндопротеза или постоянной стимуляции персистирующими на поверхности эндопротеза микроорганизмами. Эти процессы неразличимы между собой по исходу — нестабильность имплантата.

Лишь использование достижений молекулярной генетики позволяет адекватно оценить роль инфекционного агента в развитии данного осложнения. Наибольшее распространение в медицине получил метод полимеразной цепной реакции. Суть его состоит в многократном, примерно в миллиард раз, увеличении количества копий определенного фрагмента генетического материала, содержащего информацию о структуре белка [1–8].

Применение метода полимеразной цепной реакции показало, что 3/4 удаленных при ревизии эндопротезов являются инфицированными [24, 36, 37], тогда как традиционные методы выявляют менее 10% инфицированных имплантатов [9, 32]. Таким образом, персистентная инфекция является главной причиной развития «асептической» нестабильности. Несмотря на антибиотикопрофилактику и улучшенную стерильную технику, частота инфекции не снижается [20].

Большинство современных классификаций предполагает выделение следующих групп инфекционных осложнений при эндопротезировании [17, 28, 40, 41]: 1) поверхностные — распространяющиеся не глубже фасции, без вовлечения имплантата в очаг инфекции; 2) глубокие — распространяющиеся глубже фасции, с вовлечением имплантата в инфекционный очаг. Помимо этого, выделяются: а) ранняя послеоперационная инфекция — возникает в течение 1 мес после операции; б) поздняя хроническая инфекция — возникает позднее 1 мес с момента операции; в) острая гематогенная инфекция — характеризуется острым началом на фоне хорошо функционирующего имплантата.

Поверхностная инфекция по этиологическим и патогенетическим характеристикам не отличается от поверхностных инфекций в других областях хи-

рургии. Особенность ее — высокий риск перехода в глубокую инфекцию. Ранняя послеоперационная инфекция возникает в результате инфицирования послеоперационной гематомы или окружающих эндопротез мягких тканей и не имеет существенных отличий от глубоких инфекций в других областях хирургии.

Специфическими для эндопротезирования являются инфекции, связанные с колонизацией микроорганизмами имплантата, — независимо от пути проникновения возбудителя, времени возникновения и выраженности клинических проявлений. Высокая вероятность инфицирования обусловлена тем, что эндопротез — это абиогенный материал и потому, как уже говорилось выше, лишен естественной противoinфекционной резистентности. Это имеет особое значение в связи с тем, что организм человека подвержен постоянному риску транзитной бактериемии. Поэтому можно выделить два периода максимума возможных инфекционных осложнений, которые необходимо учитывать: ранний и поздний. Ранний период — микроорганизмы проникают во время операции и колонизируют эндопротез. Поздний — колонизация эндопротеза связана с эпизодами транзитной бактериемии.

В заключение следует выделить ряд особенностей инфекционного процесса при эндопротезировании.

1. Особенности иммунного статуса, а именно:

— индуцированный вторичный иммунодефицит: высокотравматичное продолжительное вмешательство приводит к попаданию в системный кровоток большого количества пептидных фрагментов разрушенных тканей, которые взаимодействуют со специфическими скавенджер-рецепторами макрофагов (служащими для удаления этих фрагментов из тканей); макрофаги активируются с синтезом провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ ; TNF;  $\gamma$ -IFN), развивается системный воспалительный синдром, что приводит к состоянию иммунопарализа (immuno-paralysis), т.е. неспособности к адекватным ответным реакциям — активированные макрофаги не способны презентировать антиген (Ag) Т-лимфоцитам. Дисбаланс регуляторных сигналов: преобладание активационных сигналов (IL-1;  $\gamma$ -IFN) над дифференцировочными (IL-2; IL-4), что приводит к снижению (параличу) как клеточного, так и гуморального ответа [39];

— местный иммунопарализ, вызванный теми же патогенетическими механизмами, что и общий, вследствие местного действия продуктов деструкции тканей;

— вторичные иммунодефициты. Операция эндопротезирования обычно производится у больных пожилого возраста, часто имеющих тяжелые сопутствующие заболевания, значительно снижающие возможности местной иммунной системы (например, сахарный диабет). Многие больные длительно получают иммуносупрессивную терапию по поводу системных воспалительных заболеваний.

2. Наличие имплантата, лишенного иммунной защиты, что обуславливает легкость его колонизации.

3. Крайне низкое пороговое число микроорганизмов (около 100 на 1 г), достаточное для инфици-



рования имплантата. Справиться с этим порогом невозможно никакими современными методами асептики: применение ламинарного потока воздуха не снизило количество инфекционных осложнений по сравнению с таковым при антибиотикопрофилактике [31].

4. Особенность микрофлоры: в связи с иммуносупрессией — как местной, так и общей, значительно облегчается колонизация, которой и должна противодействовать иммунная система. Поэтому возможность колонизировать имплантат получают условные патогены и сапрофиты (*Staph. epidermidis*, *E. faecalis*, *Enterobacter*, *Citobacter*, *Proteus morgagnii*, *rettgeri*, *Providencia*, *Serratia*, *Pseudomonas*), причем всегда в самых разных сочетаниях [31, 35]. Эти микроорганизмы характеризуются крайне плохим ростом на типичных питательных средах, большой пространственностью и частой антибиотикостойкостью (типичные госпитальные патогены). Антибиотикорезистентность их совершенно непредсказуема — быстро изменяется и распространяется [38].

5. Клинические особенности: необходима ранняя диагностика — до развития колонизации, так как бороться с уже развившейся инфекцией при наличии имплантата крайне сложно.

6. Смешанный характер микрофлоры, что требует анализа всех ее компонентов.

7. Инфекция на фоне профилактической антибиотикотерапии, т.е. вызвавшие ее микроорганизмы уже резистентны к антибиотикам профилактики.

8. Эмпирический выбор антибиотиков для лечения уже антибиотикорезистентной микрофлоры, что требует назначения максимально активных, дорогостоящих препаратов в комбинациях.

9. Серьезность последствий инфекции — удаление имплантата.

## ЛИТЕРАТУРА

- Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки. — Т. 1. — М., 1994.
- Безруков В.М., Шипулин Г.А., Федоров Н.А. и др. //Клин. лаб. диагностика. — 1996. — N 1. — С. 20–23.
- Белохвостов А.С. //Воен. мед. журн. — 1995. — N 9. — С. 39–44.
- Белохвостов А.С. //Молекул. генетика, микробиол. и вирусол. — 1995. — N 2. — С. 21–26.
- Гинцбург А.Л., Романова Ю.М. //Клин. лаб. диагностика. — 1998. — N 2. — С. 35–39.
- Глухов А.И., Гордеев С.А., Аврамова Л.В. и др. //Там же. — 1996. — N 1. — С. 32–35.
- Дубинина И.Г. //Лаборатория. — 1996. — N 4. — С. 3–6.
- Дубинина И.Г., Щербо С.Н., Макаров В.Б. //Клин. лаб. диагностика. — 1997. — N 7. — С. 4–6.
- Atkins B.L., Athanasou N., Deeks J.J. et al. //J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 36, N 10. — P. 2932–2939.
- Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. //Science. — 1999. — Vol. 284. — P. 1318–1322.
- Davies D.G., Parsek M.R., Pearson J.P. et al. //Ibid. — 1998. — Vol. 280. — P. 295–298.
- Evolution of bacterial virulence and antibiotic resistance (Multi-author Review) //Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — Vol. 56, N 9–10. — P. 717–787.
- Fassbender K., Kaptur S., Becker P. et al. //Clin. Immunol. Immunopathol. — 1998. — Vol. 89, N 1. — P. 54–60.
- Galdart J.-O., Morvan A., Desplaces N., Solh N.E. //J. Clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37, N 5. — P. 1306–1312.
- Garvin K.L., Hinrichs S.H., Urban J.A. //Clin. Orthop. — 1999. — N 369. — P. 110–123.
- Gristina A.C., Naylor P.T., Myrvik Q.N. //Orthop. Clin. North Am. — 1991. — Vol. 22, N 3. — P. 363–371.
- Hanssen A.D., Fitzgerald R.H.Jr., Osmon D.R. //Reconstructive surgery of the joints. — 2nd ed. — New York, 1996. — P. 1229–1246.
- Hanssen A.D., Rand J.A. Evaluation and treatment of infection at the side of a total hip or knee arthroplasty: Instruct. Course Lect. — 1999. — Vol. 48. — P. 111–122.
- Hudson M.C., Ramp W.K., Frankenburg K.P. Staphylococcus aureus adhesion to bone matrix and bone-associated biomaterials //FEMS Microbiol. Lett. — 1999. — Vol. 173. — P. 279–284.
- Huo M.H., Elliott A.J., Keggi K.J. //Orthop. Tech. — 1994. — Vol. 2, N 3. — P. 93–101.
- Kendall R.W., Duncan C.P., Smith J.A., Ngui-Yen J.H. //Clin. Orthop. — 1996. — N 329. — P. 273–280.
- Kendall R.W., Duncan C.P., Beauchamp C.P. //J. Arthroplasty. — 1995. — Vol. 10, N 6. — P. 817–822.
- Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L. et al. //Am. J. Infect. Control. — 1999. — Vol. 27, N 2. — P. 97–132.
- Mariani B.D., Martin D.S., Levin M.J. et al. //Clin. Orthop. — 1996. — N 331. — P. 11–22.
- Merkel K.D., Erdmann J.M., McHugh K.P. et al. //Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 154, N 1. — P. 203–210.
- Montanaro L., Arciola C.R., Baldassarri L., Borsetti E. //Biomaterials. — 1999. — Vol. 20. — P. 1945–1949.
- Nikaido H. //Science. — 1994. — Vol. 264. — P. 382–388.
- Revision total hip arthroplasty /Eds. M.E. Steinberg, J.P. Garino. — Philadelphia. — 1999. — P. 393–440.
- Seibert D.J. //Am. J. Infect. Control. — 1999. — Vol. 27, N 6. — P. 536–542.
- Smith R. //Surgery Int. — 1998. — Vol. 43. — P. 261–264.
- Spangehl M.J., Masri B.A., O'Connell J.X., Duncan C.P. //J. Bone Jt Surg. — 1999. — Vol. 81A, N 5. — P. 672–683.
- Spangehl M.J., Younger A.S., Masri B.A., Duncan C.P. //Ibid. — 1997. — Vol. 79A, N 10. — P. 1578–1588.
- The Chipping Forecast //Nature Genetics. — 1999. — Vol. 21. — Suppl. 1. — P. 1–60.
- Tsukayama D.T. //Clin. Orthop. — 1999. — N 360. — P. 22–29.
- Tsukayama D.T., Estrada R., Gustilo R.B. //J. Bone Jt Surg. — 1996. — Vol. 78A, N 4. — P. 512–523.
- Tunney M.M., Patrick S., Curran M.D. et al. //J. Clin. Microbiol. — 1999. — Vol. 37, N 10. — P. 3281–3290.
- Tunney M.M., Patrick S., Gorman S.P. et al. //J. Bone Jt Surg. — 1998. — Vol. 80B, N 4. — P. 568–572.
- Tunney M.M., Ramage G., Patrick S. et al. //Anti-microb. Agents Chemother. — 1998. — Vol. 42, N 2. — P. 3002–3005.
- Van Deuren M., Twickler T.B., de Waal Malefyt M.C. et al. //Cytokine. — 1998. — Vol. 10, N 11. — P. 897–903.
- Wamer W.C.Jr. //Campbell's operative orthopaedics. — 8th ed. — St. Louis. — 1992. — P. 119–150.
- Westrich G.H., Salvati E.A., Brause B. //Revision total hip arthroplasty. — New York. — 1999. — P. 371–390.