

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-1-19-24
УДК: 616 -022.7

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ ОСТЕОМИЕЛИТА ЧЕЛЮСТЕЙ

Файзуллина Г. А., Мирсаева Ф. З.

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

Аннотация

Предмет. Трудности терапии воспалительного процесса костной ткани акцентируют внимание исследователей и практикующих врачей на ранней идентификации возбудителей остеомиелита, что является ключом к успешной терапии заболевания. Согласно цитируемым в базе данных The Cochrane Library публикациям, эпидемиология и этиологическая структура остеомиелита претерпевает в последние годы существенные изменения. **Цель работы** — представить актуальную информацию по этиологически значимым представителям микробной флоры при остеомиелите челюстей. **Методология.** Проведена поисковая работа с использованием международных научных баз данных PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, а также электронных каталогов Elibrary и Cyberleninka по микробиологическим аспектам этиологии остеомиелита челюстей.

Результаты. Обзор публикаций продемонстрировал доминирующие позиции представителей рода *Staphylococcus* в этиологическом спектре хронического остеомиелита. Преобладающим патогеном является *S. aureus*. Доля инфекций, опосредованных *S. epidermidis*, *S. Saprophyticus* составляет в среднем порядка 25% случаев. Доля представителей грамотрицательной флоры *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* достигает 23% случаев. Согласно приведенным сведениям, возбудители грамотрицательной инфекции составляют 1/5 часть этиологического спектра хронического остеомиелита. Патогенные нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* также вовлечены в формирование хронического воспаления при остеомиелите. По результатам опубликованных исследований, более трети случаев хронического остеомиелита опосредовано микробными ассоциациями. В составе последних доминируют *S. aureus*, *S. epidermidis* и реже *E. faecalis*. При этом динамический анализ показал изменчивость микробного состава ассоциаций, что определяет дополнительные трудности в выборе актуальной этиотропной терапии и может стать причиной дальнейшего прогрессирования патологического процесса.

Выводы. Реализация эффективных методов терапии нуждается в новых информативных диагностических подходах. Вместе с тем чувствительность рутинных микробиологических анализов недостаточно высока. На современном этапе признана диагностическая ценность молекулярно-генетических методов на основе полимеразной цепной реакции.

Ключевые слова: обзор литературы, остеомиелит челюсти, этиология, микрофлора гнойных очагов, микробиологический аспект остеомиелита, микробные ассоциации остеомиелита

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Гузель Ахтямовна ФАЙЗУЛЛИНА ORCID ID 0000-0002-0855-6578

к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, России
flamingo004@yandex.ru

Фания Зартиновна МИРСАЕВА ORCID ID 0000-0002-8956-0690

д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, России
faniya-mirsaeva@mail.ru

Адрес для переписки: Гузель Ахтямовна ФАЙЗУЛЛИНА
Республика Башкортостан, г. Уфа, Новомостовая 8–202, 450057
+7 (917) 4096767
flamingo004@yandex.ru

Образец цитирования:

Файзуллина Г. А., Мирсаева Ф. З.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ ОСТЕОМИЕЛИТА ЧЕЛЮСТЕЙ. Проблемы стоматологии. 2023; 1: 19-24.

© Файзуллина Г. А. и др., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-1-19-24

Поступила 03.04.2023. Принята к печати 05.05.2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-1-19-24

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF THE ETIOLOGY OF JAW OSTEOMYELITIS

Fayzullina G.A., Mirsaeva F.Z.

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Annotation

Background. Difficulties in the treatment of the inflammatory process of bone tissue focus the attention of researchers and practitioners on the early identification of pathogens of osteomyelitis, which is the key to successful treatment of the disease. According to publications cited in The Cochrane Library database, the epidemiology and etiological structure of osteomyelitis has undergone significant changes in recent years.

The aim of the review is to provide up-to-date information on etiologically significant representatives of the microbial flora in osteomyelitis of the jaws. **Methodology.** Search work was carried out using international scientific databases PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, as well as electronic catalogs Elibrary and Cyberleninka on microbiological aspects of the etiology of osteomyelitis of the jaws.

Results. A review of publications has demonstrated the dominant position of representatives of the genus *Staphylococcus* in the etiological spectrum of chronic post-traumatic osteomyelitis. The predominant pathogen is *S. aureus*. The proportion of infections mediated by *S. epidermidis*, *S. Saprophyticus* is, on average, about 25% of cases. The proportion of representatives of the gram-negative flora *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* reaches 23% of cases. According to the above information, the causative agents of gram-negative infections make up 1/5 of the etiological spectrum of chronic osteomyelitis. Pathogenic nosocomial strains of *P. aeruginosa* are also involved in the formation of chronic inflammation in osteomyelitis. According to the results of published studies, more than a third of cases of chronic osteomyelitis are mediated by microbial associations. The latter are dominated by *S. aureus*, *S. epidermidis* and, less frequently, *E. faecalis*. At the same time, dynamic analysis showed the variability of the microbial composition of associations, which determines additional difficulties in choosing the actual etiotropic therapy and may cause further progression of the pathological process.

Conclusions. Implementation of effective methods of therapy requires new informative diagnostic approaches. However, the sensitivity of routine microbiological analyzes is not high enough. At the present stage, the diagnostic value of molecular genetic methods based on the polymerase chain reaction has been recognized.

Keywords: *literature review, osteomyelitis of the jaw, etiology, microflora of purulent foci, microbiological aspect of osteomyelitis, microbial associations of osteomyelitis*

The authors declare no conflict of interest.

Guzel Akhtyamovna FAYZULLINA ORCID ID 0000-0002-0855-6578

PhD in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Dentistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
flamingo004@yandex.ru

Fania Zartdinovna MIRSAEVA ORCID ID 0000-0002-8956-0690

Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgical Dentistry, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia
faniya-mirsaeva@mail.ru

Correspondence address: Guzel A. FAYZULLINA

Republic of Bashkortostan, Ufa, Novostovaya 8-2 02, 450057

+7 (917) 4096767

flamingo004@yandex.ru

For citation:

Fayzullina G.A., Mirsaeva F.Z.

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF THE ETIOLOGY OF JAW OSTEOMYELITIS. *Actual problems in dentistry.* 2023; 1: 19-24. (In Russ.)

© Fayzullina G.A. et al., 2023

DOI: 10.18481/2077-7566-2023-19-1-19-24

Received 16.04.2023. Accepted 15.05.2023

Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных проблеме остеомиелита челюстей, многие аспекты до сих пор остаются нерешенными. Диагностика хронического остеомиелита продолжает базироваться на результатах клинико-лабораторного и рентгенологического исследования. Не усовершенствована медицинская тактика при различных формах остеомиелита челюстей, отсутствуют адекватные рекомендации по плановому оперативному лечению, которое представлено в основном радикальными операциями по удалению некротизированных тканей. Следствием такого подхода являются низкая эффективность лечения остеомиелита. В связи с этим пациенты часто подвергаются оперативным вмешательствам до 10 и более раз и продолжают оставаться неизлеченными десятки лет. Регулярное — и не всегда обоснованное — использование антибактериальных препаратов приводит не только к увеличению резистентной флоры, но и способствует развитию дисбактериоза, поливалентной аллергии и медикаментозной перегрузки печени. Периодические обострения ведут к ухудшению качества жизни пациентов, а также отрицательно сказываются на их эмоционально-психическом статусе.

В последние годы одним из ведущих направлений исследовательских работ стало изучение микробного пейзажа гнойных ран. Современное развитие медицинской науки позволило разработать и внедрить в диагностическую практику более совершенные, информативные и достоверные методы исследования, позволяющие по-новому оценить этиологию и патогенез воспаления, уточнить некоторые неясные до недавнего времени этиопатогенетические механизмы. В связи с этим нами определена **цель** работы — представить актуальную информацию по этиологически значимым представителям микробной флоры при остеомиелите челюстей.

Материал и методы

Проведена поисковая работа с использованием международных научных баз данных PubMed, ScienceDirect, Scopus, Cochrane Collaboration, Elsevier, а также электронных каталогов Elibrary и Cyberleninka по микробиологическим аспектам этиологии остеомиелита челюстей.

Результаты

Мониторинг и анализ микробного спектра при остеомиелите, осуществляемый более 40 лет лабораторией профилактики и лечения бактериальных инфекций отдела ран и раневых инфекций Института хирургии им. А. В. Вишневского, в качестве доминирующих инфекционных агентов при рассматриваемой нозологии определил *S. aureus*, *S. epidermidis* и реже *E. Faecalis* [1]. N. Kavanagh et al. отмечают, что наиболее распространенными причинами являются, как правило, комменсальные стафилококки со *S. aureus*

и *S. Epidermidis* [2]. Согласно цитируемым в базе данных The Cocrane Library публикациям, основным возбудителем хронического остеомиелита является *S. aureus*. В спектре грамотрицательных микроорганизмов, идентифицированных при хроническом остеомиелите и занимающих второе место по частоте распространения, преобладают представители *Pseudomonas spp.* и *Enterobacteriaceae* [3]. По данным А. А. Тимофеева, в патологическом очаге больных посттравматическим остеомиелитом челюсти преимущественно идентифицируются представители родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, а также штаммы *Escherichia coli* [4].

Род *Staphylococcus*

В обзорной публикации С. П. Миронова и соавт. основная этиологическая роль в формировании хронического посттравматического остеомиелита (30–75%) признана за *S. aureus* [5]. По данным N. Kavanagh et al., порядка 75% эпизодов хронической инфекции опосредовано грамположительными стафилококками [2]. Анализ микробиоценоза, проведенный в клиническом исследовании Н. М. Ключиным и соавт., показал роль *S. aureus* в формировании патологического процесса у 71,4% пациентов с открытыми переломами и у 52,2% субъектов с закрытыми переломами [6]. По данным другого клинического исследования с участием 344 пациентов с остеомиелитом, *S. aureus* был наиболее частым возбудителем мономикробных инфекций у 29,6% пациентов. Доля моноинфекции метициллинрезистентным (MRSA) *S. aureus* составила 4,1% [7]. А. Lukošūnas et al. у 86,8% пациентов с остеомиелитом идентифицировали *Staphylococcus spp.*, а у 42,0% популяции имела место инвазия *Streptococcus*. Авторы публикации отмечают, что у 69,1% пациентов с остеомиелитом был высеян *S. Aureus* [7].

По данным клинического исследования А. Л. Каменя и С. Н. Леоновой, *S. aureus* и *S. epidermidis* составляют порядка 57% штаммов отделяемого патологического очага [8]. D. C. Allison et al. на основании ретроспективного анализа медицинских записей 215 пациентов продемонстрировали доминирование *S. aureus* у 52% обследованных, а коагулазоотрицательных стафилококков (КОС) — у 20% пациентов [9]. Доля КОС (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*) в формировании микробиоценоза у больных после закрытых и огнестрельных переломов, по данным Н. М. Клушина и соавт., составляет соответственно 21,7 и 20,0% от числа выделенных микробных культур [6]. С. П. Миронова и соавт. приводят данные о КОС *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* у 21,7 и 20,0% пациентов соответственно [6]. В исследовании García E. del Pozo et al. *S. epidermidis* определялся с частотой 3,2% [8]. На доминирующую роль бактерий рода *Staphylococcus* указывают и другие многочисленные исследования [2, 6, 10–14].

Таким образом, обзор релевантных публикаций демонстрирует доминирующие позиции представи-

телей рода *Staphylococcus* в этиологическом спектре хронического посттравматического остеомиелита. Согласно приведенным данным, преобладающим патогеном является *S. aureus*, индуцирующий развитие хронического воспаления костной ткани более чем в половине случаев как в виде моноинвазии, так и в составе микробных ассоциаций. Доля инфекций, опосредованных КОС (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), составляет в среднем порядка 25% случаев.

Возбудители грамотрицательной инфекции

Доля представителей грамотрицательной флоры *Escherichia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, в этиологической структуре хронического остеомиелита, по данным С. П. Миронова и соавт., достигает 23% случаев [6]. D. C. Allison et al. регистрировали инфекции, вызванные грамотрицательными организмами, у 24% популяции анализа [9]. В исследовании García E. del Pozo et al. доля *E. coli* и *E. faecalis* составила 2,3%, а *Enterococcus faecium*, *Proteus mirabilis* и анаэробы являлись причиной остеомиелита <2% случаев [7]. А. Л. Камека и С. Н. Леонова идентифицировали *Protheus* у 9,4% обследованных пациентов, *Citrobacter* — у 3,1%, *E. Coli* — у 6,2% и *Klebsiella* — у 3,1% популяции анализа [8]. Р. П. Терехова и соавт. наблюдали выделение *K. Pneumoniae* на уровне 2,9% и *E. coli* 2,8% в 2010 г. при росте доли описываемых инфекционных агентов в этиологической структуре остеомиелита в 2013 г. до 5,0% и более [1].

Согласно приведенным сведениям, возбудители грамотрицательной инфекции составляют 1/5 часть этиологического спектра хронического остеомиелита. Известные трудности этиотропной антибиотикотерапии грамотрицательной инфекции определяют особый интерес к эффективной профилактике, актуальным и своевременным методам диагностики воспалительных процессов костной ткани.

Вид *P. Aeruginosa*

Синегнойная палочка является типичным условно-патогенным микроорганизмом, который встречается на коже у 3–5% здоровых людей. При этом госпитальные штаммы *P. aeruginosa* занимают четвертое место по частоте выделения и представляют большую опасность в формировании хронического остеомиелита, так как вовлечены в формирование 10% госпитальной инфекции [1]. В этиологическом спектре хронического остеомиелита типичный представитель нозокомиальных инфекций *P. aeruginosa* поддерживает группу лидеров [1]. На долю *P. aeruginosa* С. П. Миронова и соавт. отводят 9% случаев [5]. По данным А. Л. Камека и С. Н. Леоновой *P. aeruginosa* ассоциирована с хроническим остеомиелитом в 21,9% случаев [8]. D. C. Allison et al. отмечают, что доля анаэробной инфекции в популяции пациентов с остеомиелитом составляет 19% [9].

Таким образом, патогенные нозокомиальные штаммы *P. aeruginosa* также вовлечены в формирование хронического воспаления при остеомиелите. Данный факт вносит свой негативный вклад в течение и прогноз заболевания, концентрируя внимание исследователей и практикующих врачей на возможностях своевременной профилактики и диагностики инвазии данного возбудителя.

Микробные ассоциации

Обзор публикаций показал, что высокий процент этиологии хронического остеомиелита обусловлен микробными ассоциациями. Бактериальный пейзаж, по данным разных авторов, представлен монокультурами в 53,1% и более случаев остеомиелита [1, 8]. По результатам анализа 1083 образцов клинического материала от 384 больных, находившихся на лечении в отделении ран и раневых инфекций Института хирургии им. А. В. Вишневского в 2013–2015 гг., Р. П. Терехова и соавт. резюмировали, что выделение микрофлоры при остеомиелите происходит чаще в монокультуре (70–75%). Одновременное присутствие нескольких возбудителей приводит не только к суммированию патогенных свойств, но и вызывает взаимное усиление факторов вирулентности ассоциантов [6, 15]. А. Л. Камека и С. Н. Леоновой при анализе микрофлоры раневого отделяемого было показано, что в группе больных с благоприятным течением регенерации *S. aureus* чаще встречается в монокультуре (90%), а при неблагоприятном течении регенерации — в ассоциации (57,2%) [8]. Достаточно часто встречается ассоциирование грибов со стафилококками, стрептококками, протеем, нейссериями. При этом наиболее неблагоприятными считаются ассоциации грибов рода *Candida* с патогенными видами стафилококков [16]. Авторы публикаций отмечают, что структура микст-инфекции в разные годы отличается по составу и количеству патогенных видов. В основном, преобладают 2- и 3-компонентные микробные ассоциации [1, 15].

Ассоциации микроорганизмов становятся причиной хронического остеомиелита в 30% случаев открытых переломов и у 14–15% больных с закрытыми переломами [6]. Сопоставимые цифры приводят зарубежные источники: согласно García E. del Pozo et al., микробные ассоциации являются причиной остеомиелита в 35,4% случаев [7]. X. Zhang et al. в ретроспективном исследовании описали микст-инфекцию у 27,1% популяции анализа [17]. По результатам исследования D. C. Allison et al., микробные ассоциации преобладали у 46% популяции пациентов с остеомиелитом [9]. В другом зарубежном клиническом исследовании инфекция была полимикробной у 65,9% популяции анализа [18]. Отечественные авторы А. Л. Камека и С. Н. Леонова также преимущественно идентифицировали стафилококко-протейные ассоциации. Цитируемые авторы многокомпонентные

ассоциации, включающие три и более вида микроорганизмов, диагностировали редко [9].

Результаты микробиологических исследований пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, проводимых в разных стационарах в разные годы, отличаются вариабельностью. Однако общей тенденцией по-прежнему остается значительный вклад стрептококков и стафилококков в развитие данной патологии [19, 20]. М. Ш. Мустафаев и соавт. зарегистрировали полимикробный характер гнойно-воспалительных осложнений переломов челюсти у 57% пациентов. Авторы цитируемого исследования отмечают преобладание ассоциаций *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Доля штаммов грамположительных микроорганизмов составила 67,5%, а грамотрицательной флоры и факультативно-анаэробных бактерий — 32,5%. 91,2% из числа изученных штаммов обладали выраженным персистентным потенциалом [21]. X. Zhang et al. описывают следующую этиологическую структуру остеомиелита: *S. Aureus* — 27,9%, *P. Aeruginosa* — 12,1%, *Enterobacter cloacae* — 9,5%, *Acinetobacter baumannii* — 9,0%) и *E. Coli* — 7,8% [17].

По результатам динамического анализа бактериологического исследования 340 изолятов клинического материала, полученных от 250 больных с травматическими поражениями челюстно-лицевой области, в настоящее время в структуре гнойно-воспалительных инфекций увеличивается количество заболеваний, обусловленных грамотрицательными условно-патогенными микроорганизмами. В то же время, авторы цитируемого исследования отмечают, что в госпитальной патологии возрастает роль *S. epidermidis* [22]. Высев из клинического материала от пациентов ОЧЛХ ПОКБ им. Н. Н. Бурденко в 2015 г. в основном был представлен грамположительной флорой — 83,5% (*Streptococcus*, *Staphylococcus* и *Enterococcus*). При этом преобладающим был *Str. veridans* (30,4%). Доля грамотрицательной флоры составила 13,9% с преобладанием *Enterobacter cloacae* (3,5%). В 2014 г. также преобладала грамположительная флора (59,4%) при преимущественной доле *Str. veridans* (25,6%). Грамотрицательная флора (36,7%) была представлена *Neysserii*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli* и др. [23]. Р. П. Терехова и соавт. на основании мониторинга биоценозов 1083 образцов клинического материала от 384 больных, находившихся на лечении в отделении ран и раневых инфекций Института хирургии им. А. В. Вишневского в 2013–2015 гг., резюмировали, что изменения в структуре возбудителей остеомиелита касаются в основном грамотрицательной флоры и анаэробных микроорганизмов. Авторы публикации отмечают, что с 2010 года значительно сократилось выделение неклостридиальных анаэробных микробов и параллельно возросло число инфекций, вызванных представителями семейства *Enterobacter* [1]. Последние годы

энтерококки стали предметом пристального внимания клинической микробиологии вследствие их возрастающей роли в этиологии внутрибольничных (нозокомиальных) инфекций. Энтерококки являются одними из наиболее распространенных участников развития анаэробно-аэробных микст-инфекций. Являясь факультативными аэробами, они способны эффективно стимулировать рост облигатно-анаэробных патогенов, усиливая их вирулентный потенциал. В последнее десятилетие возросла клиническая роль двух видов энтерококков — *E. faecalis* и *E. faecium* — как нозокомиальных патогенов [24].

По результатам опубликованных исследований, более трети случаев хронического остеомиелита опосредовано микробными ассоциациями. В составе последних доминируют *S. aureus*, *S. epidermidis* и реже *E. faecalis*. При этом динамический анализ показал изменчивость микробного состава ассоциаций, что определяет дополнительные трудности в выборе актуальной этиотропной терапии и может стать причиной дальнейшего прогрессирования патологического процесса. В этих условиях реализация эффективных методов терапии нуждается в новых информативных диагностических подходах [25–30].

Заключение

Таким образом, обзор литературы еще раз показал, что инфекция при остеомиелите челюстей представлена ассоциацией разных микробов. Как показывает практический опыт работы, а также данные литературы, микробный состав ассоциаций в течение заболевания претерпевает изменения, что не только снижает эффективность этиотропной терапии, но и нередко способствует прогрессированию заболевания, переходу в хроническую форму и развитию синдрома эндогенной интоксикации. Вышеизложенное свидетельствует о том, что идентификация возбудителей остеомиелита челюстей, независимо от его происхождения, является ключом к успешной терапии заболевания. Однако чувствительность рутинных микробиологических анализов недостаточно высока. В связи с этим необходимы методы идентификации возбудителей инфекционного процесса с высокой степенью специфичности и в этом плане перспективным направлением, несомненно, являются молекулярно-генетические методы.

Учитывая полиэтиологичность остеомиелита челюстей и высокий процент микст-инфекции, вероятно, оптимальным диагностическим подходом следует считать мультиплексный ПЦР-анализ с включением праймеров для идентификации основного патогена *S. aureus*, а также возбудителей, ассоциированных с антибиотикорезистентностью. На фоне постоянно развивающейся антибиотикорезистентности микроорганизмов при данном заболевании такой подход позволит разработать в дальнейшем рациональную этиотропную терапию.

Литература/References

1. Терехова Р.П., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., Прудникова С.А., Блатун Л.А. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность. Раны и раневые инфекции. 2016;3(2):24-30. [R.P. Terekhova, V.A. Mitish, Yu.S. Paskhalova, G.E. Skladan, S.A. Prudnikova, L.A. Blatun. Causative agents of osteomyelitis of long bones and their resistance. Wounds and wound infections. 2016;3(2):24-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30>.
2. Kavanagh N., Ryan E.J., Widaa A., Sexton G., Fennell J., O'Rourke S., Cahill K.C., Kearney C.J., O'Brien F.J., Kerrigan S.W. Staphylococcal Osteomyelitis: Disease Progression, Treatment Challenges, and Future Directions // Clin Microbiol Rev. – 2018;31(2):e00084-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00084-17>.
3. Contorno L.O., Turchi M.D. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults (Review) // Cochrane Database Syst Rev. – 2013;(9):CD004439. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004439.pub3>.
4. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. Киев : «Червона Рута-Туре». 2002. [A.A. Timofeev. Guide to maxillofacial surgery and surgical dentistry. Kyiv : «Chervona Ruta-Ture». 2002. (In Russ.)]. <https://e-stomatology.ru/prensa/literatura/hirurgia/>
5. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы), Гений ортопедии. 2019;25(4):610-621. [S.P. Mironov, A.V. Ciskarashvili, D.S. Gorbatyuk. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of modern traumatology and orthopedics (Literature review). Orthopedic Genius. 2019;25(4):610-621. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621>.
6. Ключин Н.М., Науменко З.С., Розова Л.В., Леончук Д.С. Микрофлора хронического остеомиелита плечевой кости. Гений ортопедии. 2014;(3):57-59. [N.M. Klyushin, Z.S. Naumenko, L.V. Rozova, D.S. Leonchuk. Microflora of chronic osteomyelitis of the humerus. Orthopedic Genius. 2014;(3):57-59. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/mikroflora-hronicheskogo-osteomielita-plechevoy-kosti>
7. Garcia Del Pozo E., Collazos J., Carton J.A., Camporro D., Asensi V. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes // Rev Esp Quimioter. – 2018;31(3):217-225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756429/>
8. Камяка А.Л., Леонова С.Л. Механизмы нарушения процесса регенерации при замещении дефектов костной ткани голени у больных с хроническим травматическим остеомиелитом. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2008;62(4):23-32. [A.L. Kameka, S.N. Leonova. Mechanisms of violation of the process of regeneration during the replacement of defects in the bone tissue of the lower leg in patients with chronic traumatic osteomyelitis. Bulletin of VSNC SO RAMS. 2008;62(4):23-32. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/mehanizmy-naruseniya-protsesta-regeneratsii-pri-zameshenii-defektov-kostnoy-tkani-goleni-u-bolnykh-s-hronicheskim-travmaticheskim>
9. Allison D.C., Holtom P.D., Patzakis M.J., Zalavras C.G. Microbiology of bone and joint infections in injecting drug abusers // Clin Orthop Relat Res. – 2010;468(8):2107-2112. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1271-2>.
10. Josse J., Velard F., Gangloff S.C. Staphylococcus aureus vs. Osteoblast: Relationship and Consequences in Osteomyelitis // Front Cell Infect Microbiol. – 2015;5:85. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2015.00085>.
11. Wright K.M., Friedland J.S. Differential regulation of chemokine secretion in tuberculous and staphylococcal osteomyelitis // J Bone Miner Res. – 2002;17(9):1680-1690. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.9.1680>.
12. Valour F., Rasigade J.P., Trouillet-Assant S., Gagnaire J., Bouaziz A., Karsenty J., Lacour C., Bes M., Lustig S., Bénét T., Chidiac C., Etienne J., Vandenesch F., Ferry T., Laurent F. Delta-toxin production deficiency in Staphylococcus aureus: a diagnostic marker of bone and joint infection chronicity linked with osteoblast invasion and biofilm formation // Clin Microbiol Infect. – 2015;21(6):568.e1-11. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.026>.
13. Hamza T., Li B. Differential responses of osteoblasts and macrophages upon Staphylococcus aureus infection // BMC Microbiol. – 2014;14:207. <https://doi.org/doi:10.1186/s12866-014-0207-5>.
14. Junka A., Szymczyk P., Ziolkowski G., Karuga-Kuzniewska E., Smutnicka D., Bil-Lula I., Bartoszewicz M., Mahabady S., Sedghizadeh P.P. 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 // PLoS One. – 2017;12(1):e0169565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169565>.
15. Yamashita Y., Takeshita T. The oral microbiome and human health // J Oral Sci. – 2017;59(2):201-206. <https://doi.org/10.2334/josnusd.16-0856>.
16. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гутов А.В., Изотова Г.Н., Старостина А.Е., Лапченко А.С. Клинико-микробиологическая характеристика дисбиотических изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Медицинский совет. 2016;(6):32-35. [A.I. Kryukov, N.L. Kunel'skaya, A.V. Gurov, G.N. Izotova, A.E. Starostina, A.S. Lapchenko. Clinical and microbiological characteristics of dysbiotic changes in the mucous membrane of the oral cavity and oropharynx. Medical advice. 2016;(6):32-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-32-35>
17. Zhang X., Lu Q., Liu T., Li Z., Cai W. Bacterial resistance trends among intraoperative bone culture of chronic osteomyelitis in an affiliated hospital of South China for twelve years // BMC Infect Dis. – 2019;19(1):823. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4460-y>.
18. Pigrau C., Almirante B., Rodriguez D., Larrosa N., Bescos S., Raspall G., Pahissa A. Osteomyelitis of the jaw: resistance to clindamycin in patients with prior antibiotics exposure // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 2009;28(4):317-323. <https://doi.org/10.1007/s10096-008-0626-z>.
19. Кабанова А.А. Возбудитель воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области в областных стационарах Беларуси. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017;12(4):424-427. [A.A. Kabanova. The causative agent of inflammatory diseases of the maxillofacial region in the regional hospitals of Belarus. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2017;12(4):424-427. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12119>
20. Токбергенова А.Т. Особенности развития гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Медицина и экология. 2018;(1):36-46. [A.T. TokbergenoVA. Features of the development of purulent-inflammatory processes in the maxillofacial region. Medicine and ecology. 2018;(1):36-46. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-razvitiya-gnoyno-vo-spalitelnyh-protsesov-chelyustnolitsevoy-oblasti>
21. Мустафаев М.Ш., Кудяев Ш.С., Хараева З.Ф. Факторы персистенции микроорганизмов, выделенных при гнойно-воспалительных осложнениях переломов челюстных костей. Фундаментальные исследования. 2005;5:78-79. [M.Sh. Mustafayev, Sh.S. Kudayev, Z.F. Kharaeva. Persistence factors of microorganisms isolated in purulent-inflammatory complications of fractures of the jaw bones. Basic research. 2005;5:78-79. (In Russ.)]. <https://fundamental-research.ru/article/view?id=6085>
22. Митрофанова Н.Н., Лебедев М.В., Мельников В.Л., Купрюшин А.С. К вопросу антибиотикорезистентности этиологических агентов гнойно-воспалительных заболеваний у пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии многопрофильного стационара. Медицинские науки. Клиническая медицина. 2017;43(3):49-56. [N.N. Mitrofanova, M.V. Lebedev, V.L. Mel'nikov, A.S. Kupryushin. On the issue of antibiotic resistance of etiological agents of purulent-inflammatory diseases in patients of the department of maxillofacial surgery of a multidisciplinary hospital. Medical Sciences. Clinical medicine. 2017;43(3):49-56. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2017-3-6>
23. Нестеров А.В., Лебедев М.В., Захарова И.Ю. Частота и структура гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области (по материалам отделения челюстно-лицевой хирургии областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко). Вестник Пензенского государственного университета. 2017;17(1):65-72. [A.V. Nesterov, M.V. Lebedev, I.Yu. Zaharova. The frequency and structure of purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region (based on the materials of the Department of Maxillofacial Surgery of the Regional Clinical Hospital named after N. N. Burdenko). Bulletin of the Penza State University. 2017;17(1):65-72. (In Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-i-struktura-gnoyno-vo-spalitelnyh-zabolevaniy-chelyustno-litsevoy-oblasti-po-materialam-otdeleniya-chelyustno-litsevoy>
24. Миронова А.В., Коршук О.А. Факторы вирулентности энтерококков. Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015;60(2):73-78. [A.V. Mironova, O.A. Korshukova. Enterococcal virulence factors. Health. Medical ecology. The science. 2015;60(2):73-78. (In Russ.)]. <https://applied-research.ru/article/view?id=6587>
25. Spyropoulou V., Dhoubi Chargui A., Merlini L., Samara E., Valaikaite R., Kampouroglou G., Ceroni D. Primary subacute hematogenous osteomyelitis in children: a clearer bacteriological etiology // J Child Orthop. – 2016;10(3):241-246. <https://doi.org/10.1007/s11832-016-0739-3>.
26. Nishitani K., Sutipornpalangkul W., de Mesy Bentley K.L., Varrone J.J., Bello-Irizary S.N., Ito H., Matsuda S., Kates S.L., Daiss J.L., Schwarz E.M. Quantifying the natural history of biofilm formation in vivo during the establishment of chronic implant-associated Staphylococcus aureus osteomyelitis in mice to identify critical pathogen and host factors // J Orthop Res. – 2015;33(9):1311-1319. <https://doi.org/10.1002/jor.22907>.
27. Mariani B.D., Martin D.S., Chen A.F., Yagi H., Lin S.S., Tuan R.S. Polymerase Chain Reaction molecular diagnostic technology for monitoring chronic osteomyelitis // J Exp Orthop. – 2014;1(1):9. <https://doi.org/10.1186/s40634-014-0009-6>.
28. Ferroni A., Al Khoury H., Dana C., Quesne G., Berche P., Glorion C., Péjin Z. Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric orthopedic surgery unit // Clin Microbiol Infect. – 2013;19(9):822-828. <https://doi.org/10.1111/clm.12031>.
29. Brakstad O.G., Aasbakk K., Maeland J.A. Detection of Staphylococcus aureus by Polymerase Chain Reaction Amplification of the nuc // Gene J Clin Microbiol. – 1992;30(7):1654-1660. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.7.1654-1660.1992>.
30. Shibata S., Tanizaki R., Watanabe K., Makabe K., Shoda N., Kutsuna S., Nagamatsu M., Oka S., Ohmagari N. Escherichia coli Vertebral Osteomyelitis Diagnosed According to Broad-range 16S rRNA Gene Polymerase Chain Reaction (PCR) // Intern Med. – 2015;54(24):3237-3240. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.5066>.