

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

О.П. КЕЗЛЯ

**КОСТНЫЙ ЦЕМЕНТ
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ**

учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО

2017

УДК 616.71-74:615.463:616.72-089.844(075.9)

ББК 54.58я73

К 33

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 6 от 12.05. 2017 г.

Автор:

заведующий кафедрой травматологии и ортопедии БелМАПО,
доктор медицинских наук, доцент *О.П. Кезля*

Рецензенты:

заместитель по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический
центр травматологии и ортопедии», доктор медицинских наук, профессор
О.Л.Эйсмонт,
кафедра травматологии и ортопедии БГМУ

Кезля О.П.

К 33

Костный цемент в травматологии и ортопедии: учеб-метод
пособие / О.П. Кезля. – Минск: БелМАПО, 2017. – 28 с.

ISBN 978-985-584-142-6

В учебно-методическом пособии изложены особенности и технология
применения костного цемента в практической деятельности врача-
травматолога-ортопеда.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей ортопедов-
травматологов, слушателей курсов повышения квалификации и
переподготовки последипломного образования. Может быть использовано
студентами медицинских университетов.

УДК 616.71-74:615.463:616.72-089.844(075.9)

ББК 54.58я73

ISBN 978-985-584-142-6

© Кезля О.П., 2017

© Оформление БелМАПО, 2017

Костный цемент

Обширные исследования в области химии в конце 1930 года привели к разработке нового биоматериала – костного цемента (полиметилметакрилата), который начал использоваться в стоматологической практике. Роберт и Жан Жюде впервые в 1946 году использовали костный цемент в эндопротезировании, цементом фиксировали шар головки бедра к пластиковому штифту, вводимому в шейку через наружную кортикальную пластинку бедренной кости (Judet R., Judet J., 1950). В 1951 году Kiaer Jansen в Копенгагене (Дания) использовали это вещество для фиксации акрилового колпачка непосредственно к головке бедренной кости. John Charnley опубликовал в 1960 году в Британском журнале костной и суставной хирургии свой обобщённый опыт использования акрилового цемента для фиксации узлов эндопротеза в костной ткани у шести пациентов. Первая операция с применением костного цемента была проведена им в Манчестере в 1958 году. Этому предшествовали два года детальных лабораторных исследований возможности фиксации металлической ножки эндопротеза в канале бедра полиметилметакрилатом, применяемым доселе стоматологами. Д. Чанли с первых публикаций подчёркивал, что самозатвердевающий костный цемент — это не «клей», фиксирующий эндопротез в кости за счёт адгезии, а наполнитель, способствующий равномерной передаче веса тела на большую поверхность костной ткани, особенно в нижние отделы бедра. В 1970 году он опубликовал книгу «Акриловый цемент в ортопедической хирургии», которая вошла в классику ортопедической науки.

Все виды костного цемента имеют два компонента. Первый — это порошок, который состоит в основном из полимера на основе полиметилметакрилата (ПММА). Вторым компонентом — это в основном жидкий метилметакрилат (ММА). Порошок обычно располагается в двойном стерильном пакете. Стандартной расфасовкой являются 40 или 20 грамм. В зависимости от фирмы-производителя и вида костного цемента диаметр частиц

полимера колеблется от 1 до 140 микронов. Жидкий мономер находится в ампуле из тёмного стекла. Количество мономера и полимера строго соответствует друг другу для замешивания одной дозы цемента. При смешивании порошка и жидкого мономера происходит экзотермическая реакция полимеризации (проходящая с выделением большого количества тепла), зависящая от типа костного цемента и количества вводимого мономера. Видимость цемента на рентгеновском снимке, как правило, обеспечивают добавки сульфата бария или диоксида циркония в количестве 9-12%. Антимикробные свойства костному цементу придают входящие в его состав антибиотики. Самым распространённым среди них является гентамицин. Обычно доза не превышает 0,8-1,2 г на 40 г порошка. Костный цемент нельзя считать неким склеивающим агентом. Он совершенно не обладает адгезивными свойствами ни по отношению к металлу, ни к костной ткани. Он является своеобразным «заполнителем» пространства между имплантатом (металлическим или полиэтиленовым) и стенками сформированного костного ложа. Именно это свойство «заполнителя» вместе с минимальной степенью физикальной экспансии цементного теста во время стадии полимеризации обеспечивает правильное механическое заклинивание имплантата и его хорошую адаптацию к костной ткани.

Общие и местные реакции организма при использовании костного цемента

Местные проявления при использовании костного цемента связаны, главным образом, с экзотермической реакцией полимеризации, бурно протекающей при его затвердевании. Так, при стандартной дозе цемента и температуре окружающей среды в 20-22°C на границе цемент-кость температура может достигать 60-80°C. Главным образом, величина температуры разогревания твердеющего полимера зависит от количества участвующего в реакции мономера. Считается, что 1 г мономера ведёт к выделению 556 джоулей или 130 калорий в момент полимеризации.

Теоретически температура на границе цементной мантии зависит от

количества цемента и способности контактирующего материала к рассеиванию тепла. К сожалению, в клинической практике, температура может значительно отличаться от расчётной и зависит от бесконечного множества причин, например, от количества цемента, толщины цементной мантии, температуры воздуха в операционной, от наличия жидкости в тканях, от присутствия ирригирующих систем, от теплопроводности имплантата, от скорости протекания реакции полимеризации.

Высокая температура при полимеризации цемента может вести к повреждению контактирующей с цементом или имплантатом кости, особенно за счёт денатурации белковых структур костной ткани. Степень повреждения белково-клеточных элементов кости зависит как от величины температуры цемента, так и от длительности её воздействия. При температуре цементной мантии в 72°C некроз кости возникает практически немедленно. Температура в 60°C градусов приводит к некрозу уже через 5 секунд воздействия, 55°C — через 30 секунд, и 47°C — через минуту.

Большинство авторов пришли к единому заключению, что главной причиной некроза кости вокруг цементной мантии является именно высокая температура последней.

В соответствии с этим фактом, основными рекомендациями по уменьшению местного температурного повреждения костной ткани стали следующие:

- уменьшение количества используемого цемента (Jefferiss, C. D. с соавт., 1975; Haas S. S. с соавт., 1975);
- предварительное охлаждение мономера или частей эндопротеза (Meyer P. R. с соавт., 1973; Seidel H. с соавт., 1977);
- уменьшение соотношения жидкий мономер — порошок полимер с 1:2 до 1:3 (Haas S. S. с соавт., 1975);
- применение особых ингибиторов реакции или использование специального кристаллинового мономера (Lee H. B. с соавт., 1977).

Интраоперационный вариант понижения температурного воздействия на

кость состоит в возможном добавлении охлаждённой жидкости (раствора Рингера и т.п.) в рану в процессе затвердевания костного цемента. Исследования А. G. Wykman (1992) показали возможность понижения таким образом температуры полимеризации в среднем с 49°C (41°-67°C) до 41 °C (37°-48°C). Однако автор не приводит данных об изменении прочности фиксации имплантатов при подобной технологии цементирования.

В свою очередь, Н. S. Gillc соавт. (2007) констатировали эффективное снижение температуры цементной массы до 36°C при ирригации проксимального отдела бедренной кости «пульсирующей струёй».

К общим осложнениям относятся случаи стойкого снижения артериального давления и задержки дыхания, а также о случаи стремительно развивающейся сердечной недостаточности, приводящей иногда к внезапной смерти больных. Причиной этих осложнений принято считать тромбирование лёгочных и сердечных сосудов воздухом, жиром или частичками матрикса, образующегося при обработке костномозгового канала. Подтверждением предположения об опасности закупорки жизненно важных сосудов при использовании костного цемента служат случаи фатальных эмболий при применении современного цемента пониженной вязкости. При этом известно, что непосредственно костный цемент и продукты его полимеризации не могут вызвать тромбирования сосудов. Причиной его является попадание в кровь тканевого детрита, образующегося в процессе подготовки ложа эндопротеза. Цемент ответственен лишь за своеобразное «продавливание» этого детрита в кровеносные сосуды кости.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОСТНОГО ЦЕМЕНТА В ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ

Основная область применения костного цемента — это эндопротезирование. Основными факторами, определяющими прочность микросцепления цемента с костью, являются:

- состояние костного ложа после обработки костной ткани;
- индивидуальные свойства кости — порозность и ремоделиция;

- качество и технология подачи костного цемента.

Механическая обработка костного ложа сопровождается «засорением» ячеек кости фрагментами хряща, кости, соединительной ткани, элементами костного мозга и сгустками крови, что не только препятствует проникновению мономера в костные поры, но и создаёт проблемы для существования цементной мантии в будущем. Чистая поверхность кости является залогом хорошего качества мантии цемента и его эффективного сцепления с костью. Для улучшения качества цементного протезирования в конце 80-х годов была разработана система мероприятий, получившая название «современных цементных технологий». Среди важнейших составляющих этой системы мероприятий можно выделить:

- система «пульс-лаваж» — промывание цементируемой поверхности кости пульсирующей струёй (пульс-лаваж);
- брашинг, или чистка цементируемой поверхности нейлоновыми щётками;
- прессуаризация цементной мантии, а также шприцевое ретроградное заполнение бедренного канала, дистальная заглушка бедра, вакуумное смешивание.

Эти мероприятия позволяют существенно улучшить качество цементирования, снизить количество осложнений. Однако подобная технология достаточно трудоёмка, требует специальных устройств и большого количества расходных материалов, что ограничивает её применение.

Техники цементирования ножки эндопротеза

Техника применения костного цемента в травматологии и ортопедии претерпела большой путь изменений. Усовершенствования касались не только свойств костного цемента и способов его приготовления, но и вариантов введения в подготовленную для него полость, подготовки самого ложа, хирургических приёмов повышения прочности цементной мантии. Обычно, после обработки бедренного канала с помощью специальных рашпилей и развёрток, из него полностью удалялись все мягкие ткани, остатки костных

крошек и кровяных сгустков. Для этого используют шприцевание водяной струей. Водяная струя не только удаляла различные костные крошки и тканевой детрит, но она, как выяснилось, хорошо отмывая костные поры от тканевой жидкости и сгустков крови, способствовала даже остановке кровотечения из костной ткани. На сегодняшний день наиболее эффективным считается промывание с помощью специального оборудования «пульсирующий лаваж». Промывание пульсирующей струей однозначно эффективнее промывания кости шприцем. Тщательное отмывание костной поверхности значительно увеличивало поверхность контакта «кость-цемент», способствовало лучшему вхождению цемента в костные поры, и, следовательно, лучшей фиксации протеза. Подобная процедура считается обязательным условием цементного протезирования. Эффективность пульс-лаважа усиливается с последующей обработкой канала перекисью водорода на турунде, что позволяет достигнуть внутрикостного гемостаза и как следствие способствует лучшей прочности фиксации цементной ножки эндопротеза.

Следующим вопросом цементной техники явилось непосредственное приготовление цементной массы. Чаще всего это делается обычным смешиванием порошковой и жидкой частей цемента в специальной одноразовой посуде. С момента замешивания до момента окончательного затвердевания любой костный цемент проходит четыре фазы. При использовании стандартного цемента ручного замешивания с периодом затвердевания 8-12 минут эти фазы распределяются обычно следующим образом:

1. Период замешивания (1-1,5мин.), в течение которого необходимо тщательно перемешивать порошок полимер с жидким мономером для их равномерного смешивания и превращения в однородную массу. Именно качество перемешивания в этой фазе во многом ответственно за прочность получаемого цемента.

2. Период ожидания (1,5-3,0мин.) — начинается реакция предварительной полимеризации, и цемент постепенно достигает необходимой

для нормальной работы консистенции. Чаще всего цемент во время этой фазы как бы разжижается, из его массы начинают выходить пузырьки воздуха, образовавшиеся во время перемешивания. Обычно в конце этого периода цемент перестаёт прилипать к перчаткам, и этот момент становится ключевым для начала работы хирурга с цементом.

3. Рабочий период (3-7мин.) — собственно говоря, именно в этом периоде можно работать с цементом, нанося его на поверхность кости или имплантата и формируя цементную мантию эндопротеза, создавая в ней необходимое давление.

4. Период затвердевания (7-12мин.) — в течение этого периода происходит разогрев цементной массы в момент окончательной полимеризации с её последующим остыванием. Важным моментом этого периода является поддержание постоянного давления в цементной мантии вплоть до практически полного остывания цемента. Несоблюдение этого правила ведёт к появлению щели между поверхностью цемента и костной тканью за счёт «полимеризационной усадки» цемента в момент остывания.

Важным условием нормальной «работы» цемента является температура воздуха в операционной. Именно она определяет длительность обозначенных выше периодов и, как правило, не должна превышать 23-25°C, так как при более высоких температурах поведение цемента труднопредсказуемо. При высоких температурах в операционной возможно предварительное охлаждение пакета цемента в холодильнике. Применение такого «свежеохлаждённого» цемента позволит оператору увеличить длительность рабочего диапазона и предотвратить осложнения, связанные с преждевременным затвердеванием цемента. Однако ручное замешивание не позволяет получить высокооднородную массу полимера. Оказалось, что если создать в сосуде, где происходит приготовление цементного «теста», разрежение, то пористость получаемой пластмассы будет в десятки раз меньше. Для этого годится даже обычный интраоперационный отсос. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что создаваемое им в миксере разрежение значительно

улучшило структуру получаемого цемента, а, следовательно, и его прочностные свойства. С этого момента вакуумное замешивание цементной массы стало «золотым стандартом» в большинстве ортопедических клиник.

Вакуумирование улучшает как структуру цементной мантии, так и стабилизирует посадку элементов эндопротеза. Обязательным условием цементного протезирования является использование пробки-заглушки, добиваясь с её помощью значительного повышения давления в дистальных отделах цементной мантии. Применение пробки-заглушки костно-мозгового канала позволяет резко улучшить качество цементной мантии и расширить показания к применению эндопротезов цементной фиксации. Пробки-заглушки могут быть изготовлены из костной ткани головки бедренной кости или искусственного изготовления. Чрезвычайно важным показателем, обеспечивающим прочность фиксации имплантата цементом, является компрессия, развиваемая при его введении. За счёт высокого давления возникает глубокое проникновение частиц цементной массы в неровности кости и имплантата. После отвердевания цемента происходит своеобразное заклинивание имплантата. При «пистолетном» введении величина давления внутри цементной массы выше в 4-5 раз. Попытка создания однородной цементной мантии, имеющей одинаковую толщину, привела к появлению всевозможных центраторов эндопротеза.

Использование современных баллонов для смешивания цемента обеспечивает при этом все необходимые условия для оптимального приготовления цементного теста прямо в самом устройстве. Вслед за заполнением костным цементом подготовленного ложа наступает следующий ответственный этап эндопротезирования—введение и фиксация в цементе имплантатов. Здесь тоже необходимо помнить несколько простых, но важных правил. Следует избегать интенсивного силового воздействия на вводимый в цемент эндопротез, особенно бить по нему молотком, к чему часто прибегают начинающие хирурги при неправильно подобранных размерах имплантата. Введение ножки должно производиться плавно и максимально аккуратно по

центру канала, так как перекосы и несимметричное введение может вызвать отрыв цемента от костного ложа с появлением в последующем дефектов мантии. Важно избегать движений имплантата во время фазы поздней полимеризации, так как это приводит к нарушению целостности цементной мантии, её растрескиванию и раннему выкрашиванию цемента.

Решая проблему фиксации бедренного компонента протеза с помощью цемента необходимо иметь навык его удаления. Извлечение инфицированного или подвергшегося асептическому расшатыванию имплантата, а также удаление оставшегося цемента является трудоёмкой и травматичной процедурой, пугающей хирургов возможными негативными последствиями. Вариантов, как правило, два: антеградное поэтапное удаление с помощью специальных долот, крючков, фрез и захватов цементных фрагментов, либо формирование окончатой остеотомии на уровне нижнего края цементной мантии с последующим ретроградным удалением цемента. Для облегчения процесса используются специализированные устройства: высокоскоростные фрезы, свёрла, в т.ч. полые, корончатые. Иногда этих методик оказывается недостаточно и тогда приходится формировать костную створку, через которую возможно полностью удалить костный цемент. Эффективным средством для удаления костного цемента считается использование силовых ультразвуковых установок. Использование силового ультразвука позволяет обойтись без молотка и долота, поскольку ультразвук такой мощности размягчает и режет цементную мантию, и благодаря этому избежать целенаправленного или случайного перелома кости.

Установка на цемент тазового компонента эндопротеза

Фиксация ацетабулярного компонента является наиболее слабым звеном всей системы цементного эндопротезирования. Качество цементной мантии, её интеграция в подлежащую кость, прочность костной ткани в ацетабулярной области — это основные «ключевые» моменты надёжной и длительной работы цементной чашки. Главными характеристиками цементной мантии является её толщина, равномерность и однородность. Оптимальной толщиной цементной

мантии многие авторы считают 1,5-2,0 мм. Прочность такого слоя цемента обеспечивает максимальную стабильность от переломов и крошения в процессе эксплуатации эндопротеза. Причём особенно важно достигнуть достаточной толщины мантии в верхних и верхнее-медиальных, наиболее нагружаемых, зонах ацетабулярной области. Для достижения такой толщины цементного слоя необходимо применять чашку на 2-3 мм меньше чем фреза, использованная для окончательной обработки вертлужной впадины. Однако, даже выполнив это правило, нельзя быть уверенным, что толщина мантии в верхних отделах будет исковой. Проблема кроется в особенностях установки цементной чашки. Многие хирурги применяют простую методику одномоментной фиксации чашки. При этом вначале в ацетабулярную область помещается комок цемента, который размазывается по стенкам вертлужной впадины. Сразу же за этим, в подготовленную таким образом впадину, вводится под заданным углом инклинации и антеверсии цементная чашка, покрытая предварительно тонким слоем цемента. Затем хирург придаёт чашке правильную позицию и слегка надавливает на неё, чтобы уплотнить цементную мантию. Этим обеспечивается пенетрация цемента в костные поры и улучшается сцепление цементной мантии с окружающей костной тканью. Необходимо помнить, что излишняя компрессия может привести к выдавливанию цемента из верхних и медиальных отделов вертлужной впадины, и мантия здесь резко истончается. В свою очередь, недостаточное давление, а, следовательно, и слабая пенетрация цемента ведут к раннему появлению зоны лизиса вокруг чашки. Некоторые хирурги перед имплантацией выполняют тугую тампонаду вертлужной впадины влажными салфетками. Радикально решить обозначенные выше проблемы позволяет метод установки чашки с двухмоментной прессуризацией. Методику начинают с традиционной подготовки вертлужного компонента: фрезой выполняют необходимую медиализацию, удаляют все мягкие ткани, остатки хряща. Затем в «крыше» вертлужной впадины формируют несколько слепых («анкерных») отверстий или углублений, диаметром 6-8 мм и глубиной до 4-6 мм. Подготовленная вертлужная впадина тщательно осушается, в неё

вводят «комки» цементного теста, объёмом примерно в половину замешанной стандартной дозы. Затем цементное тесто подвергают давлению в течение 1,5-2 минут. В качестве прессуризатора можно применять как фирменные изделия, так и самодельные приспособления. После извлечения прессуризатора удаляются остатки выдавленного за пределы вертлужной впадины костного цемента, а в вертлужную впадину устанавливается, предварительно покрытая тонким слоем цемента, имплантируемая чашка. Ей придаётся необходимое положение в вертлужной впадине, и затем она лишь удерживается в правильной позиции за счёт небольшого давления стандартного позиционирующего устройства. Излишки костного цемента удаляются и на этом установка чашки завершается. Следует подчеркнуть, что при этой методике используется лишь одна доза цемента, просто она распределяется на две части — одна идёт на формирование цементного «комка» для первого этапа прессуризации, другой покрывается имплантируемая чашка. Нет и дополнительной потери времени — все описанные действия происходят за одно и то же время, необходимое для полного цикла затвердевания одной дозы цемента. Методика двухмоментной прессуризации вертлужного компонента является простой процедурой, только при её выполнении можно добиться глубокой пенетрации цемента в наиболее нагружаемой зоне ацетабулярной впадины. Лишь в этом случае можно надеяться на длительную «выживаемость» цементного эндопротеза.

Особые трудности возникают при дефектах крыши вертлужной впадины. Следует подчеркнуть, что существуют разные методы формирования свода вертлужной впадины при её дефектах. Наиболее известные—костная ауто- или аллопластика, формирование свода из костного цемента с армированием и использование аугментов, в т.ч. из пористого металла. Различие методик формирует и определённую приверженность к тому или иному варианту пластики. Наиболее распространённым вариантом является аутопластика вертлужной впадины с использованием костных чипсов изготовленных из удалённой головки бедренной кости или аллокости. Необходимость в этом

возникает при значительных дефектах свода вертлужной впадины, например, на фоне дисплазии тазобедренного сустава или после перенесённой травмы.

Использование костного цемента в гнойной травматологии

Инфекционные осложнения неизменно сопровождают хирургию и костную в частности. Мало того, что гнойные осложнения приводят к функциональным нарушениям и боли, подчас они становятся причиной гибели пациента. Несмотря на то, что в настоящее время уровень инфекции после первичного эндопротезирования резко снизился (около 1-2%), гнойные осложнения остаются серьёзной проблемой, так как она обычно требует нескольких вмешательств, если положительный результат может быть достигнут вообще. Ампутация или смертность иногда остаются неизбежным результатом лечения.

Протокол лечения пациентов представляет собой сочетание хирургической обработки, включая удаление некротических тканей, костных отломков (секвестров) и часто самого имплантата, а так же локальную и системную антибиотикотерапию. В дополнение к хирургическим соображениям, эта ситуация представляет также и микробиологическую проблему. Считается, что основной причиной развития гнойного процесса является золотистый стафилококк. Стафилококковая инфекция может быть приобретена в клинике, но известно, что часть пациентов являются носителями *Staphylococcus aureus* и сами себя инфицируют. Бурно развивающаяся в последние годы (с 0,8 до 1,5%) группа метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) особенно трудно поддаётся лечению и значительно повышает риск развития послеоперационных осложнений.

Кроме того, признаётся, что бактерии, налипая на поверхности имплантата, изменяют своё биологическое поведение. Они производят биоплёнку, что создаёт защитную микросреду против антибиотиков. Важно, что эти микроорганизмы уменьшают свою метаболическую активность и увеличивают время своей генерации. Выбор антибиотика имеет большое

значение в плане лечения инфекции, особенно в случае инфекции, образующей биоплёнку. Особые надежды в этом плане возлагаются на ванкомицин (Vancomycin), который показывает хорошую активность в отношении MRSA и рекомендуется в качестве профилактики, если есть настороженность в отношении такой флоры.

Поскольку антибиотики действуют на растущие бактерии, то минимальная подавляющая (ингибирующая) концентрация (МИК) для микроорганизмов с пониженной метаболической активностью должна быть значительно выше. Назначаемые системные антибиотики неэффективны, поскольку они не могут достичь такой высокой концентрации на локальном участке. Таким образом, локальная доставка антибиотика — оптимальный вариант решения этой проблемы, особенно если планируется сохранение стабильных имплантатов. Идея создания депо антибиотиков с пролонгированным локальным поступлением их в требуемой концентрации не имела материальной основы до разработки костного цемента. Это было пионерское внедрение в 70-е годы Buchholz H. W. и его коллег в остеологию, которая бурно прогрессирует на сегодняшний день, поскольку и физиологически, и экономически обоснована. Это позволило использовать цемент с антибиотиками, как для профилактики гнойных осложнений, так и для их лечения.

Соотношение костного цемента и антибиотика

Современная гнойная хирургия — это постоянная борьба с новыми изменяющимися штаммами микробов, приобретающими устойчивость к новым антибиотикам. Проблема борьбы с резистентными микроорганизмами в ортопедии особенно важна. Во-первых, микрофлора при острых и хронических нагноениях, как правило, уже обладает невосприимчивостью ко многим стандартным антибиотикам. Во-вторых, набор антибиотиков, хорошо сочетающихся с костным цементом и обладающих тропностью к костной ткани, довольно ограничен. Идеальная система локальной доставки

антибиотика не создана до сих пор и по-прежнему идет поиск, как оптимального средства доставки, так и универсального антибиотика. Безусловно, вводимый в цемент антибактериальный препарат должен обладать определёнными свойствами, например, иметь высокую температурную устойчивость, чтобы не потерять своей активности в момент полимеризации, должен легко растворяться в воде и, в связи с этим, свободно выходить в окружающую гематому. Важным свойством препарата должен быть широкий спектр его антибактериальной активности. Наконец, вводимый в цемент антибиотик не должен нарушать его прочностных свойств, не должен воздействовать на реакцию полимеризации.

Попытка смешивать цемент с антибиотиками привела к появлению самых разных вариантов антибиотикосодержащих композитов, таких как метилметакрилат с эритромицином, пенициллином, цефалоспоринами, аминогликозидами, ванкомицином, даптомицином, клиндамицином (Gonzalez Della Valle A., Bostrom M., Brause B., Harney C., Salvati E. A., 2001, Greene N., 1998). Линкомицин и тетрациклин издавна были популярны у травматологов-ортопедов при лечении нагноений из-за повышенной тропности этих препаратов к костной ткани. Однако опыты именно с этими антибиотиками постигла неудача, так как они дезактивировали полимеризационный процесс.

Чаще всего для добавок в цемент повсеместно стал использоваться сухой гентамицин-сульфат. На несколько десятков лет «бусы» из рыхлого полиметилметакрилата, смешанного с высокими дозами гентамицина были основным подспорьем в борьбе с гнойной инфекцией. Однако появление устойчивых к гентамицину штаммов микроорганизмов, сообщения о случаях патологического опухолевого перерождения костной ткани при длительном пребывании данного препарата в костной полости значительно снизили его популярность. С каждым годом всё активнее используются варианты интрамедуллярных спейсеров (временных имплантатов), изготовленных из смеси костного цемента и антибиотика. Вначале это были небезуспешные попытки нанесения покрытия из указанной композиции на штифт, меньший в

диаметре чем saniруемый интрамедуллярный канал. Идея локального воздействия на микрофлору с индивидуальным подбором антибиотика была в данном случае на первом месте. Использование подобных спейсеров возможно на бедре, большой берцовой и плечевой костях. Характерно, что они выполняют как антимикробную, так и стабилизирующую функцию.

Костный цемент начал применяться как надёжный и безопасный способ лечения инфекционных осложнений эндопротезирования суставов. Дело в том, что ежегодно только в США выполняется более 500 тыс. операций по тотальному эндопротезированию различных суставов. Причём каждые 12-13 лет это число удваивается. На фоне этого увеличения неизбежно растёт и число инфекционных осложнений, превышающее в настоящее время 8-10 тысяч случаев в год. Если умножить количество осложнений на среднюю стоимость лечения одного случая, достигающую 60000 долларов США, то полученная цифра заставит задуматься любого, так как она соизмерима с годовым бюджетом некоторых развитых государств (Sculco T.P., 1995). Именно поэтому поиск дешёвого и эффективного способа лечения инфекционных осложнений эндопротезирования является приоритетной задачей ортопедии. После первичного эндопротезирования инфекция развивается у 0,4%-2% пациентов, причём 70% происходит в первые два года после операции (Bozik K.et al., 2010; Kurtz S. M.et al., 2010).

Сегодня ни одна схема лечения перипротезной инфекции не обходится без использования системы «антибиотик+костный цемент». Классификация и схемы лечения глубокой перипротезной инфекции, предложенная Н. Segava (1999), предусматривают применение на фоне системной и локальной антибиотикотерапии в виде спейсера, после удаления инфицированного имплантата.

Варианты одно- и многократного применения костного цемента+антибиотик являются неотъемлемой частью схемы лечения гнойной инфекции области эндопротеза, разработанной Парвизи (2012).

Здесь следует подчеркнуть особую важность искомой цели при

использовании цемента+антибиотик. Если цемент используется непосредственно для фиксации элементов спейсера или эндопротеза, то количество антибиотиков, смешиваемых со стандартной упаковкой цемента, следует снизить до 1,0 г ванкомицина и 1,2 г тобрамицина или гентамицина.

Количество добавляемого в метилметакрилат антибиотика зависит от трёх основных показателей цемента:

1. течения процессов полимеризации;
2. прочности полученного композита;
3. характеристик выхода антибиотика в окружающие ткани.

Считалось, что хотя вымывание антибиотиков из костного цемента и зависит от многих факторов, но происходило, в основном, за счёт диффузии. Теория диффузии основывается на наличии в костном цементе пор и соединительных капилляров, через которые циркулирующая среда проникает и растворяет внедрённые антибиотики, которые затем медленно диффундируют наружу (VandeBelt H.etal., 2001). По другой теории, вымывание антибиотика происходит исключительно с поверхностного слоя костного цемента (толщиной до 1 мм). В поддержку этой теории говорит то, что вымывание улучшается с увеличением площади поверхности и пористости цемента. Многочисленные исследования показали — вымывание антибиотиков поверхностное явление, которое связано с наличием пор и трещин в матрице костного цемента (Masri В. А. с соавт., 1995;Бейкер и Гриинхам, 1988).

Добавление в акриловый костный цемент двух антибиотиков увеличивает вымывание (элюирование) антибиотиков. Исследования показали, что добавление меропенема увеличивает элюирование ванкомицина (Valeani M. et al., 2008). Об этом явлении было сообщено ранее для комбинации ванкомицина с другими антибиотиками и упоминалось как «пассивный авантюризм» (Valeani M. et al., 2008). Вторым положительным эффектом загруженных в костный цемент двух антибиотиков является расширение антибактериального спектра.

Однако в последующем было доказано, что на динамику вымываемости

антибиотика влияет очень много различных факторов, например, форма, площадь поверхности спейсера, марка цемента, условия его замешивания, дополнительные добавки. Например, в 1999 году Penner с соавторами обнаружили, что при работе с цементом Palacos концентрация антибиотика в крови и время его выхода значительно выше, чем при работе с цементами Simplex, CMW и Sulfix. A.S. Bakeri L.W. Greenham в 1988 году, а также H. Van de Belt с соавторами в 2000 году убедительно доказали, что скорость вымывания антибиотика тем выше, чем выше пористость цемента. Именно по этой причине Palacos, имея максимальную пористость, и обладает повышенной скоростью выхода антибиотика в окружающие ткани.

По данным ряда авторов, на выход антибиотика влияют как отсроченное добавление в замешиваемую массу антибиотика (выделение увеличилось на 52%), так и количество мономера — избыток которого привёл к снижению выделения препарата на 33%. Исследования проводились на цементе марки «Simplex». Модное в настоящее время вакуумное замешивание цемента, повышающее его прочность и снижающее пористость, в применении к антибиотикам ведёт к уменьшению скорости вымывания лекарственных препаратов. Производители определяют сроки и скорость выхода антибиотика, например, суммарное выделение ванкомицина за шестинедельный срок имплантации спейсера варьирует от 3,1 до 5,2% в зависимости от марки цемента и методики замешивания, причём от 90 до 93% из этого количества высвобождается в первые 5-7 дней, а оставшиеся 7-10% в последующие 5 недель. Необходимо отметить, что при прочих равных условиях различные антибиотики по-разному вымываются из цемента. Например, концентрация тобрамицина в крови и окружающих цемент жидкостях сразу после имплантации всегда значительно выше, чем ванкомицина, но и падение его концентрации наступает значительно быстрее (Duncan C. P. и Masri B. A., 1995). В этой связи сочетание названных антибиотиков предпочтительно для использования в качестве наполнителя спейсеров.

Локальное использование антибиотиков не вызывает опасного

повышения концентрации его в крови, следовательно, системная токсичность проблемой не является. Несмотря на это, следует отметить, что в литературе имеется описание единичных случаев развития острой почечной недостаточности у пожилых пациентов через 4-6 недель после установки спейсеров тазобедренного сустава, импрегнированных тобрамицином. Удаление конструкции позволило разрешить указанное осложнение (Patrick B. N., Rivey M. P., Allington D. R., 2006).

Низкая же концентрация антибиотика в фабричных костных цементах стала одной из причин формирования на его поверхности т.н. «бактериальной плёнки». Она содержит экосистему, позволяющую микроорганизмам активно противостоять действию антибактериальных препаратов. Во многом причиной подобной популяции бактерий является их резистентность к низким дозам антибиотика. Различные лабораторные исследования *invitro* показали прилипание и рост бактерий на содержащем антибиотик костном цементе. Бактерии в течение длительных периодов подвергаются воздействию низких доз импрегнированного антибиотика и, в конечном итоге, становятся устойчивыми к ним (Van de Belt H. et al., 2001). Без сомнений, сочетанное действие введённых в костный цемент двух и более видов антибиотиков (с учётом соответствующей их фармакокинетики) позволяет добиться гораздо большего эффекта в борьбе с устойчивой инфекцией, чем бесконтрольное повышение концентрации одного из них. Так, Реппег с соавт. (1996) рекомендует добавлять в стандартную 40 г пачку костного цемента как минимум 3,6 г тобрамицина и 1,0 г ванкомицина. В свою очередь А. D. Hanssen (2005) при использовании 2,0 г ванкомицина, снижает минимум тобрамицина до 2,4 г для заполнения костной полости или изготовления «бус», но оптимальным считает количество антибиотиков в два раза превышающие эти цифры. Повышенные дозы локальной антибиотикотерапии позволяют эффективно бороться с подобной инфекцией, но существует риск патологического воздействия на функцию остеобластов и последующую регенерацию кости

Одним из недостатков имплантации изделий из костного цемента с антибиотиком является необходимость их последующего удаления, а, значит, дополнительного вмешательства. Проблема удаления имплантатов из костного цемента с антибиотиком основана на возможности бактериальной колонизации чужеродного вещества после окончания действия антибиотика (Sener M. et al., 2010). На практике, в период от 4 до 6 недель, гранулы окружаются плотной рубцовой тканью, так что идентифицировать и удалить их становится проблемой (Hanssen A. D., 2005).

Второй недостаток — малая концентрация антибиотика. Как правило, фабричный цемент применяют в основном, для профилактики гнойных осложнений. При этом низкая доза антибактериальных препаратов компенсируется высокими прочностными свойствами цемента, особо важными при первичной фиксации эндопротеза. Для лечения гнойных осложнений этой концентрации обычно бывает недостаточно, и хирурги, идя на некоторую потерю прочности, вводят в цемент дополнительно большие дозы необходимого им препарата. Обычно для этого смешивают порошок-полимер с порошковым антибиотиком, а затем добавляют жидкий мономер. Однако A. D. Hanssen (2005) рекомендует добавлять антибиотик после смешивания твёрдого и жидкого компонентов цемента, т.е. в процессе полимеризации. Он считает, что иначе большой объём порошка после добавления в метилметакрилат антибиотика затрудняет смачивание композита жидким мономером, что приводит к нарушению однородности полученного цемента, и, соответственно, его прочности. Кроме того, он рекомендует всегда учитывать механические особенности кристаллической структуры антибиотика при смешивании с мелкодисперсным порошком-полимером. Например, ванкомицин обычно представлен довольно большими кристаллами, и если просто смешать его с порошком-полимером, то после вымывания антибиотика на месте его кристаллов остаются значительные полости в структуре цементного композита, которые сильно влияют на прочность цементной массы и делают её малоприспособленной для фиксации элементов эндопротеза. Для устранения

отрицательных свойств ванкомицина перед замешиванием рекомендуется тщательно размельчать кристаллы антибиотика.

При лечении гнойных осложнений эндопротезирования пользуются успехом фигурные спейсеры. Условно их можно разделить на три основные группы — блоковые, интрамедуллярные и артикулирующие.

Типичным примером блокового спейсера для коленного сустава является массивный комок цементной массы, помещённый между бедренной и большеберцовой костями (Booth R. E. и Lotke P. A., 1989; Cohen J. et al., 1988). На практике он готовится непосредственно во время операции и напоминает собой прямоугольную вставку, вставляемую между обработанными поверхностями бедра и большой берцовой кости. Достоинством подобного спейсера является простота изготовления и установки, а недостатками — отсутствие нормальных движений в суставе, гипотрофия мышц с часто наблюдаемым некрозом разгибательного аппарата коленного сустава, формирование стойкой контрактуры за счёт рубцового уплотнения капсулы, прогрессирующая потеря массы сочленяющихся костей (Calton T. F. et al., 1997). Несмотря на перечисленные выше недостатки, не стоит рассматривать блоковые спейсеры лишь как отжившие свой век. До сих пор они широко применяются в ортопедической практике, а многие специалисты гнойной хирургии их недостатки считают как раз их основными достоинствами.

Неподвижность поражённого инфекционным процессом колена обычно ведёт к скорейшему исчезновению боли, быстрому уменьшению отёка и восстановлению опорности конечности (Hanssen A. D., 2005). Кроме того, массивная цементная «пломба» в суставе позволяет заполнить все неровности сустава. Но блоковый спейсер не всегда может купировать инфекционный процесс, особенно в костно-мозговом канале бедра. Для этого идеально подходит второй тип спейсеров — интрамедуллярный. Он готовится из импрегнированного антибиотиками цемента и представляет собой своеобразный штифт, вводимый в костно-мозговой канал. Один конец этого штифта имеет булавовидное расширение, которое располагается в области

метэпифиза трубчатой кости. Некоторые авторы делают интрамедуллярные спейсеры с помощью длинных тонких штифтов, например, Богданова, Rush или Эндера, облепляя их костным цементом. Такое «армирование» увеличивает прочность спейсера и страхует его от перелома в костно-мозговом канале в момент извлечения. Недостатком данной методики является различный диаметр цементного штифта-спейсера на протяжении, что может создать проблемы, как с введением, так и с его удалением. Интрамедуллярные спейсеры зарекомендовали себя великолепной альтернативой цементных бус. Во-первых, с их помощью антибиотики подводятся практически на всю длину костно-мозгового канала, во-вторых, в отличие от бус, удаление цементной массы из кости не вызывает практически никаких затруднений. Интрамедуллярные спейсеры в ряде случаев используются и при ревизии гнойных осложнений коленного сустава (Antoci V. et al., 2009).

Сделать вынужденный период ожидания второй стадии реимплантации нового сустава более комфортным, сохранить не только опорность оперированной конечности, но и её функцию — вот те основные задачи, над которыми продолжали работать ортопеды. Выход виделся в создании имплантата работающего как сустав, или так называемого артикулирующего спейсера. Первое поколение этих устройств для тазобедренного сустава напоминали собой однополюсные эндопротезы. Для их изготовления использовали центральный армирующий стержень, облепляемый импрегнированным антибиотиками цементом. Для армирующего стержня можно с успехом использовать интрамедуллярные штифты или ножки удалённых эндопротезов малого диаметра. К такой ножке приделывали цементную головку, а затем вставляли эту конструкцию в канал бедренной кости. К сожалению, первое поколение артикулирующих спейсеров не освобождало пациентов от болей и не позволяло восстановить желаемый объём движений в оперированном суставе. Как и в случае однополюсного эндопротезирования, имплантат (в нашем случае цементно-антибиотиковый композит) непосредственно контактировал с тканью вертлужной впадины.

Трение, давление цементной головки на костную ткань вертлужной впадины всегда сопровождаются болями или неприятными ощущениями, стремясь избавиться от которых, больной ограничивает объём движений в поражённом суставе. Попытки восстановить движения в поражённом суставе в полном объёме привели ортопедов к созданию второго поколения артикулирующих спейсеров, похожих уже на тотальный эндопротез. Для тазобедренного сустава — это специально изготавливаемая цементная чашка по типу Мюллера и рыхло имплантируемая на костный цемент с антибиотиками ножка с металлической головкой. Артикулирующий спейсер для коленного сустава — это самодельное цементное тибialное плато и металлический феморальный элемент, устанавливаемый на импрегнированный антибиотиками цемент. Некоторые фирмы стали выпускать даже заготовки различного размера или формы для изготовления спейсеров. Характерным примером эффективных разработок в этой области может служить система фирмы DePuyJ&J — Prostalac Mould (*PROSTALAC (Prosthesis with Antibiotic-Loaded Acrylic Cement) Orthopedic Implant (эндопротез из акрилового цемента, импрегнированный антибиотиком). Элементы спейсера из акрилового цемента снабжены вставками из полированного металла, что значительно улучшает артикулирующую функцию конструкции. Практически каждая фирма-производитель имеет в своём портфеле однополюсные тазобедренные и тотальные коленные спейсеры из костного цемента+антибиотик Производители подчёркивают следующие преимущества преформированных спейсеров:

- мобильность;
- частичная нагрузка на ногу;
- Insitu высвобождение гентамицина;
- полностью готовое изделие, легко использовать, легко извлекать;
- сокращение продолжительности госпитализации;
- простота имплантации;
- легче и короче второй этап — реимплантация;

Однако дороговизна изделия, невозможность индивидуального подбора

его размеров и состава антибиотика, а значит, недостаточная эффективность в ряде случаев перипротезной инфекции значительно снижают ценность фабричных спейсеров.

Через три месяца при отсутствии признаков развития гнойной инфекции рекомендуем убрать спейсер и установить на его место постоянный эндопротез. Если по тем или иным причинам мы не получаем от артикулирующего спейсера ожидаемого эффекта, то можно сменить его. Важно учесть чувствительность микрофлоры, что определит состав антибиотиков, подмешиваемых к цементу. Этапы установки артикулирующего спейсера при инфицировании эндопротеза коленного сустава аналогичны.

Несмотря на длительный опыт использования метилметакрилата в гнойной травматологии и ортопедии, он ещё не исчерпал полностью своих возможностей. Продолжается поиск новых методик использования костного цемента, продолжается изучение новых свойств различных композитов цемента и антисептиков, антибиотиков. И мы надеемся, что в ближайшее время сможем увидеть новые действенные методики лечения гнойных осложнений.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Воронцов, А. В. Эндопротезирование суставов: Лекция проф. А. В. Воронцова на расшир. заседании ученого совета 24 окт. 1980 г., посвящ. 95-й годовщине со дня основания института / А. В. Воронцов. – Л. :ЛенГИДУВ, 1980. – 16 с.

2. Using an antibiotic-impregnated cement rod-spacer in the treatment of infected total knee arthroplasty / V. Antoci [et al.] // Am. J. Orthop. – 2009. – Vol. 38, № 1. – P. 31–33.

3. Baker, A. S. Release of gentamicin from acrylic bone cement. Elution and diffusion studies / A. S. Baker, L. W. Greenham // J. Bone Joint Surg. Am. – 1988. – Vol. 70, № 10. – P. 1551–1557.

4. The effect of vacuum mixing and pre-heating the femoral component on the mechanical properties of the cement mantle /M. Baleani [et al.] // J. Bone Joint Surg. Br. – 2010. – Vol. 92, № 3. – P. 454–460.

5. Booth, R. E. Jr. The results of spacer block technique in revision of infected total knee arthroplasty / R. E. Jr. Booth, P. A. Lotke // Clin. Orthop. – 1989. – № 248. – P. 57–60.
6. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States / K. J. Bozic [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2010. – Vol. 468, № 1. – P. 45–51.
7. Management of deep infection of total hip replacement / H. W. Buchholz [et al.] // J. Bone Joint Surg. Br. – 1981. – Vol. 63-B, № 3. – P. 342–353.
8. Calton, T. F. Bone loss associated with the use of spacer block in infected total knee arthroplasty / T. F. Calton, T. K. Fehring, W. L. Griffin // Clin. Orthop. Relat. Res. – 1997. – № 345. – P. 148–154.
9. Charnley, J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur / J. Charnley // J. Bone Joint Surg. Br. – 1960. – Vol. 42-B. – P. 28–30.
10. Charnley, J. Arthroplasty of the hip, a new operation / J. Charnley // Lancet. – 1961. – Vol. 1, № 7187. – P. 1129–1132.
11. Charnley, J. Acrylic cement in Orthopaedic surgery / J. Charnley. – Baltimore : Williams and Wilkins, 1970. – 131 p.
12. Two stage reimplantation using PMMA spacer block / J. Cohen [et al.] // J. Arthroplasty. – 1988. – Vol. 3, № 4. – P. 369–377.
13. Duncan, C. P. The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement / C. P. Duncan, B. A. Masri // Instr. Course Lect. – 1995. – Vol. 44. – P. 305–313.
14. Reduction of the potential for thermal damage during hip resurfacing / H. S. Gill [et al.] // Bone Joint Surg. Br. – 2007. – Vol. 89, № 1. – P. 16–20.
15. Effective bactericidal activity of tobramycin and vancomycin eluted from acrylic bone cement / A. Gonzalez Della Valle [et al.] // Acta Orthop. Scand. – 2001. – Vol. 72, № 3. – P. 237–240.
16. In vitro elution of tobramycin and vancomycin polymethylmethacrylate beads and spacers from Simplex and Palacos / N. Greene [et al.] // Am. J. Orthop. – 1998. – Vol. 27, № 3. – P. 201–205.
17. Haas, S. S. A characterization of polymethylmethacrylate bone cement /

S. S. Haas, G. M. Brauer, G. Dickson // *Bone Joint Surg. Am.* – 1975. – Vol. 57, № 3. – P. 380–391.

18. Hanssen, A. D. Local antibiotic delivery vehicles in the treatment of musculoskeletal infection / A. D. Hanssen // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005. – № 437. – P. 91–96.

19. Jefferiss, C. D. Thermal aspects of self-curing polymethylmethacrylate / C. D. Jefferiss, A. J. Lee, R. S. Ling // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1975. – Vol. 57, № 4. – P. 511–518.

20. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population / S. M. Kurtz [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2010. – Vol. 468, № 1. – P. 52–56.

21. Lee, H. B. Temperature control of a bone cement by addition of a crystalline monomer / H. B. Lee, D. T. Turner // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1977. – Vol. 11, № 5. – P. 671–676.

22. Meyer, P. P. On the setting properties of acrylic bone cement / P. P. Meyer, E. P. Lautenschlager, B. K. Moore // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1973. – Vol. 55, № 1. – P. 149–156.

23. Patrick, B. N. Acute renal failure associated with vancomycin- and tobramycin-laden cement in total hip arthroplasty / B. N. Patrick, M. P. Rivey, D. R. Allington // *Ann. Pharmacother.* – 2006. – Vol. 40, № 11. – P. 2037–2042.

24. Penner, M. J. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement / M. J. Penner, B. A. Masri, C. P. Duncan // *J. Arthroplasty.* – 1996. – Vol. 11, № 8. – P. 939–944.

25. Sculco, T. P. The economic impact of infected joint arthroplasty / T. P. Sculco // *Orthopedics.* – 1995. – Vol. 18, № 9. – P. 871–873.

26. Seidel, H. Intraoperative temperature measurements at the acrylic bone/cement interface in total hip endoprosthesis (TEP) implantations / H. Seidel, A. Eggert, H. Pietsch // *Arch. Orthop. Unfallchir.* – 1977. – Vol. 90, № 3. – P. 251–257.

27. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections / H. Segawa [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* –

1999. – Vol. 81, № 10. – P. 1434–1440.

28. Comparison of various surgical methods in the treatment of implant-related infection /M. Sener [et al.] // *Int. Orthop.* – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 419–423.

29. Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release / H. Van de Belt [et al.] // *Biomaterials.* – 2000. – Vol. 21, № 19. – P. 1981–1987.

30. Wykman, A. G. Acetabular cement temperature in arthroplasty. Effect of water cooling in 19 cases / A. G. Wykman // *ActaOrthop. Scand.* – 1992. – Vol. 63, № 5. – P. 543–544.

Учебное издание

Кезля Олег Петрович

**КОСТНЫЙ ЦЕМЕНТ
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ**

учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск О.П. Кезля

Подписано в печать 12. 05. 2017. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,63. Уч.- изд. л. 1,33. Тираж 100 экз. Заказ 116.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

