

## Применение синтетических заменителей костной ткани при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом

А.В. Афанасьев, С.А. Божкова, В.А. Артюх, Д.В. Лабутин, В.Н. Ливенцов, А.А. Кочиш

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

## Synthetic bone replacement materials used for one-stage treatment of chronic osteomyelitis

A.V. Afanasyev, S.A. Bozhkova, V.A. Artyukh, D.V. Labutin, V.N. Liventsov, A.A. Kochish

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation

**Введение.** В работе представлен сравнительный анализ результатов одноэтапного лечения хронического остеомиелита длинных трубчатых костей с заполнением полостного дефекта сульфатом кальция с тобрамицином и  $\beta$ -3 кальций фосфатом с гидроксиапатитом, импрегнированным антибиотиками. **Материалы и методы.** В ретроспективную группу (группа 1) включили 34 пациента, у которых применялся кальций сульфат с тобрамицином (Osteoset T). В проспективную группу (группа 2) были включены 25 пациентов, у которых применялся  $\beta$ -3 кальций фосфат с гидроксиапатитом (ReproBone), дополнительно импрегнированным антибиотиком. **Результаты и обсуждение.** Значимых различий между группами пациентов по полу, возрасту, типу остеомиелита и длительности заболевания не установлено. В группах сравнения продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери и объем сформированного в ходе санации полостного костного дефекта различались незначительно. Уровень СРБ при поступлении между группами значимо не различался, однако перед выпиской из стационара у пациентов группы 2 данный показатель был значимо ниже ( $p = 0,02$ ), чем в группе 1. При сроке наблюдения более 2,5 лет рецидивы инфекции развились у 12 пациентов (35 %) в группе 1 и у 4 пациентов (16 %) в группе 2. Установлено, что риск рецидива при замещении дефектов официальным биокomпозитным материалом с тобрамицином был в 2,2 раза больше, чем при использовании  $\beta$ -3 кальций фосфата с гидроксиапатитом (ОР 2,206 с ДИ 0,806-6,038), импрегнированным дополнительным антибиотиком, выбранным на основании дооперационных результатов микробиологического исследования. **Заключение.** Для лечения хронического остеомиелита длинных трубчатых костей с наличием полостного костного дефекта предпочтение следует отдавать комбинированным биокomпозитным материалам на основе  $\beta$ -3 кальций фосфата с гидроксиапатитом, импрегнированным антибиотиком широкого спектра, активного в отношении метициллин-резистентных штаммов стафилококков, в сравнении с материалом на основе кальций сульфата с тобрамицином.

**Ключевые слова:** остеомиелит, остеозамещающий материал, полостной костный дефект

**Introduction** The paper presents a comparative analysis of one-stage treatment of chronic osteomyelitis using tobramycin-impregnated calcium sulfate and  $\beta$ -tricalcium phosphate mixed with antibiotics impregnated hydroxyapatite to fill in the cavitory defect of long bones. **Material and methods** The retrospective group (group 1,  $n = 34$ ) was treated with tobramycin-impregnated calcium sulfate (Osteoset T), and the prospective group (group 2,  $n = 25$ ) received  $\beta$ -tricalcium phosphate mixed with antibiotics impregnated hydroxyapatite (ReproBone). **Results and discussion** There were no significant differences between the groups of patients by gender, age, type of osteomyelitis and duration of the disease. The differences in the operating time, intraoperative blood loss and the size of the cavitory bone defect post debridement were not significant between the groups. There were no significant differences in preoperative level of CRP between the groups, with CRP being higher ( $p = 0.02$ ) in group 1 than in group 2, prior to the discharge from the hospital. Recurrence was seen in 35 % ( $n = 12$ ) of group 1 and in 16 % ( $n = 4$ ) of group 2 at a 21/2-year follow-up. The risk of recurrence was found to be 2.2 times greater with use of commercially available biocomposite loaded with tobramycin than that with  $\beta$ -tricalcium phosphate mixed with hydroxyapatite (HR 2.206; CI 0.806-6.038) impregnated with antibiotics administered with preoperative microbiological findings. **Conclusion** Combined  $\beta$ -tricalcium phosphate based biocomposites mixed with hydroxyapatite impregnated with broad-spectrum antibiotics showed greater efficacy for methicillin-resistant staphylococcus aureus in the treatment of chronic osteomyelitis filling cavitory bone defect of long bones as compared to tobramycin-impregnated calcium sulfate.

**Keywords:** osteomyelitis, bone replacement material, cavitory bone defect

### ВВЕДЕНИЕ

Остеомиелит является одним из наиболее тяжелых хирургических осложнений в современной травматологии и ортопедии. Хроническое течение остеомиелита сопровождается формированием секвестров и бактериальных колоний в форме биопленки [1]. Хирургическое лечение хронического остеомиелита в 20–30 % случаев заканчивается рецидивом и в 16,75 % – ампутацией конечности [2–4]. Радикальная некрэксеквестрэктомия с удалением биопленок неизменно приводит к формированию дефектов костной ткани, которые в подавляющем большинстве случаев требуют замещения для воссоздания кости и сохранения опорной функции конечности. В настоящее время наиболее распространенным явля-

ется двухэтапный метод замещения костных дефектов с установкой на первом этапе после санации гнойного очага антибактериального цементного спейсера из костного цемента на основе полиметилметакрилата (ПММА). Однако заполнение костной полости импрегнированным антибиотиком костным ПММА-цементом требует повторного оперативного вмешательства для его удаления и проведения костной пластики, что ведет к увеличению продолжительности лечения [5], приводит к дополнительной стрессовой нагрузке на организм пациента и увеличивает финансовые затраты на лечение. Все это не позволяет рассматривать данный метод как идеальный при замещении костных дефектов.

Применение синтетических заменителей костной ткани при одноэтапном лечении пациентов с хроническим остеомиелитом / А.В. Афанасьев, С.А. Божкова, В.А. Артюх, Д.В. Лабутин, В.Н. Ливенцов, А.А. Кочиш // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 2. С. 232–236. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-232-236

Afanasyev A.V., Bozhkova S.A., Artyukh V.A., Labutin D.V., Liventsov V.N., Kochish A.A. Synthetic bone replacement materials used for one-stage treatment of chronic osteomyelitis. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 2, pp. 232–236. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-2-232-236

При одноэтапном методе после хирургической санации очага инфекции костную полость сразу заполняют синтетическим биокомпозитным биорезорбируемым материалом (сульфат кальция,  $\beta$ -3 кальций фосфат, гидроксиапатит и др.), дополнительно импрегнированным антибиотиками [6, 7]. Одним из достоинств материалов этого класса является то, что при их имплантации обеспечивается доставка высокой концентрации антибиотиков местно, и одновременно они участвуют в процессе регенерации кости [8]. Известно, что из резорбируемых материалов антибиотик выходит и поступает в ткани в объеме 100 %, а цементы на основе ПММА высвобождают не более 25 % антибиотика [9, 10]. Длительное время для лечения остеомиелита активно используют готовые синтетические официальные биокомпозитные материалы кальция сульфата, содержащие тобрамицин (например, Osteoset T). Однако широкое применение данного материала в

клинической практике привело к накоплению данных о его существенных недостатках: быстрая резорбция, длительное раневое отделяемое в послеоперационном периоде [8, 11].

В то же время полученные нами ранее положительные результаты экспериментальной работы по лечению хронического остеомиелита с использованием  $\beta$ -3 кальций фосфата с гидроксиапатитом (ReproBone), дополнительно импрегнированного антибиотиком [12], позволяют рассматривать данный материал как перспективный для использования в клинической практике.

**Цель.** Оценить клиническую эффективность одноэтапного лечения хронического остеомиелита с применением биокомпозитного материала  $\beta$ -3-кальция фосфат-гидроксиапатит (ЗКФ-ГА), дополнительно его темного импрегнированного антибиотиком, в сравнении с использованием официального материала на основе кальция сульфата (КС) с тобрамицином.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В интервенционное исследование включено 59 пациентов, из которых сформировано 2 группы. В ретроспективную группу (группа 1) включили 34 пациента, пролеченных в 2010–2014 гг., которым при одноэтапном лечении хронического остеомиелита костные полости заполняли КС с тобрамицином (Osteoset T). В проспективную группу (группа 2) с 2015 по 2018 г. были включены 25 пациентов, которым в комплексном лечении хронического остеомиелита костные полостные дефекты заполняли ЗКФ-ГА (ReproBone) с дополнительной интраоперационной импрегнацией антибиотиком (ванкомицин 2 гр. или фосфомицин 4 гр., или цефуроксим 1,5 гр. на 20 граммов материала) в зависимости от результатов бактериологического исследования образцов биоматериалов из области инфекционного процесса (аспират, тканевой биоптат) или эмпирически при их отсутствии. Критериями включения в исследование: наличие хронического остеомиелита длинных трубчатых костей 3 и 4 анатомического типа физиологического класса А и В (по классификации Cierny-Mader), замещение полостного костного дефекта, удовлетворительное состояние мягких тканей для адекватного закрытия операционной раны (не требующее проведения пластики мягких тканей), возможность проведения длительной (не менее 6-8 недель), в том числе пероральной АБ-терапии, отсутствие признаков обострения хронического остеомиелита: клинических (инфильтрация, выраженный отек и гиперемия мягких тканей, локальная гипертермия, инфекционное воспаление подкожной клетчатки, фасциит, затеки в мягкие ткани) и/или синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) в виде сочетания двух или более клинико-лабораторных признаков: температура  $> 38^\circ\text{C}$  или  $< 36^\circ\text{C}$ , частота сердечных сокращений  $> 90$  в минуту, частота дыхания  $> 20$  в минуту или гипервентиляция ( $\text{PaCO}_2 \leq 32$  мм рт. ст.), число лейкоцитов в крови  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  или незрелых форм  $> 10\%$ , отсутствие несанированных очагов инфекции другой локализации (трофические язвы, мочеполювая инфекция, инфекция полости рта и прочие).

Согласно классификации Cierny-Mader, в 93 % ( $n = 55$ ) и 7 % ( $n = 4$ ) случаев остеомиелит был отнесен к анатомическому типу 3 и 4, соответственно, и в 76 и 24 % – к

физиологическому классу В и А. Нарушение опороспособности при анатомическом типе 4 у четверых пациентов было связано с замедленной консолидацией перелома на фоне инфекции после металлоостеосинтеза. Всем пациентам с анатомическим типом 4 дополнительно была проведена фиксация АВФ пораженного сегмента. Очаг остеомиелита располагался у 76 % пациентов ( $n = 45$ ) в большеберцовой кости, у 14 % ( $n = 8$ ) – в бедренной кости, у 10 % ( $n = 10$ ) – в плечевой кости. Послеоперационный остеомиелит был диагностирован в 47 % ( $n = 28$ ), посттравматический – в 39 % ( $n = 23$ ), гематогенный – в 14 % ( $n = 8$ ) случаев. У 78 % ( $n = 46$ ) больных остеомиелит характеризовался рецидивирующим течением.

Средний возраст больных в ретроспективной группе составил 47 года (ДИ95 % 42–52), в проспективной группе – 39 лет (ДИ95 % 34–44) (табл. 1). Всем пациентам выполняли хирургическую обработку очага инфекции, «окончатую» остеотрепанацию с целью тщательной остеонекрэктомии очага остеомиелита до здоровой кости (положительный симптом «кровяной росы»), далее проводили обильное промывание раны растворами антисептиков (перекись водорода 3 %, хлоргексидин 0,05 %, лавасепт 0,1–0,2 %) и физиологическим раствором.

В ходе исследования оценивали объем костного дефекта, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, количество лейкоцитов и уровень СРБ при поступлении и на 10–12 сутки после операции, вид возбудителя и купирование инфекционного процесса. Инфекцию считали купированной при отсутствии признаков воспаления в послеоперационном периоде не менее года (повышение температуры тела, отек, гиперемия, выраженный болевой синдром, длительное (более 10 суток) отделяемое из послеоперационной раны, лейкоцитоз, формирование свища). В общей выборке средний срок наблюдения составил 43 месяца (МКИ 31–48): в 1 группе – 48 месяцев (МКИ 36,5–52,5), во 2 группе 34 месяца (МКИ 27–46).

Статистический анализ полученных результатов выполняли с помощью программы GraphPad Prism 6.0 (США). Возраст пациентов представлен в виде средних значений с доверительными интервалами 95 % (ДИ 95 %), другие количественные переменные – в виде медиан с 25–75 % межквартильным интервалом

(МКИ 25–75 %). Достоверность различий между группами анализировали с применением непараметрического теста Манна-Уитни. Качественные данные представлены

в виде числа событий, для оценки достоверности различий между группами применяли тест Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 1

Характеристика групп сравнения

Изученные характеристики	1 группа, n = 34	2 группа, n = 25	P value
Кол-во пациентов	34	25	
Рецидив, n (%)	12 (35)	4 (16)	
Лейкоциты до операции, $10^9/л$ , Ме(МКИ)	6,9 (5,7–8,6)	6,4 (5,6–8,6)	0,6
Лейкоциты перед выпиской, $10^9/л$ , Ме (МКИ)	6,9 (5,1–8,3)	6,2 (5,3–7,8)	0,41
СРБ до операции, мг/мл, Ме (МКИ)	5,4 (2,2–9,8)	2,8 (0,78–5,6)	0,12
СРБ перед выпиской, мг/мл, Ме (МКИ)	<b>7,1 (3,1–16)</b>	<b>3,9 (2,1–6,5)</b>	<b>0,02</b>
Объем дефекта, мл, Ме (МКИ)	7 (4–12)	10 (5,5–20)	0,13
Кровопотеря, мл, Ме (МКИ)	100 (88–263)	150 (50–350)	0,7
Время операции, мин., Ме (МКИ)	85 (64–136)	95(75–155)	0,35
Длительность остеомиелита, лет, Ме (МКИ)	2 (1–5,3)	2 (1–4)	0,89
Полимикробная этиология, % (n)	11,7 (4)	32 (8)	0,1

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Значимых различий между группами по полу пациентов, возрасту, типу остеомиелита и длительности заболевания не установлено. У всех пациентов с анатомическим типом 4 была достигнута полная консолидация переломов. В группах сравнения продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери и объем сформированного в ходе санации полостного костного дефекта различались незначительно (см. табл. 1).

Количество лейкоцитов крови было сопоставимо в обеих группах в течение всего периода госпитализации. Уровень СРБ при поступлении значимо не различался между группами, однако в послеоперационном периоде перед выпиской из стационара у пациентов после замещения костного дефекта ЗКФ-ГА данный показатель был значимо ниже, чем после применения КС с тобрамицином.

Во 2-й группе для локальной антибактериальной терапии в составе остеозамещающего материала при-

меняли цефуроксим у 56 %, ванкомицин – у 36 %, фосфомицин – у 8 % пациентов.

Бактериологические исследования были выполнены у всех пациентов проспективной группы и только у 82 % – ретроспективной. Положительный рост микроорганизмов был получен в 71,4 и 92 % случаев, соответственно, в ретро- и проспективной группах. В 17,8 (5 из 28) и 32 % (8 из 25) случаев, соответственно, в группах 1 и 2 хронический остеомиелит был обусловлен микробными ассоциациями двух и более микроорганизмов, в том числе с участием грамотрицательных бактерий соответственно в одном из 5-и и 3-х из 8-и случаев. Лидирующими возбудителями остеомиелита в обеих группах были стафилококки (*S. aureus*, *S. epidermidis* и другие коагулазонегативные стафилококки), доля которых в общей структуре составила 71 и 66 %, соответственно, в группах 1 и 2 (табл. 2).

Таблица 2

Особенности этиологии инфекции в группах сравнения, % (n)

Этиология инфекции	Группа 1, % (n)	Группа 2, % (n)	p value
Монобактериальная инфекция			
Всего	<b>44 (15)</b>	<b>60 (15)</b>	0,53
С участием грам (+)	41 (14)	60 (15)	1,0
С участием грам (-)	3 (1)	0	
Микробные ассоциации			
Всего	<b>15 (5)</b>	<b>32 (8)</b>	0,53
С участием MRS*	12 (4)	4 (1)	0,21
С участием грам (-)	3 (1)	12 (3)	
Нет роста	23 (8)	8 (2)	0,08
Не брали материал	18 (6)	0	
Всего	<b>34</b>	<b>25</b>	

\* – MRS – метициллинорезистентные стафилококки (MRSA+MRSE).

Таблица 3

Спектр возбудителей в группах сравнения

Возбудители	Группа 1		Группа 2		p value
	абс. число	%	абс. число	%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	14	52	14	40	0,44
<i>Staphylococcus epidermidis</i> и другие КНС*	5	19	9	26	0,56
Грам(-) бактерии (fam. <i>Enterobacteriaceae</i> и <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	2	7	3	8	1,0
Другие	6	22	9	26	1,0
<b>Всего</b>	<b>27</b>	<b>100</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	

\* – КНС – коагулазонегативные стафилококки.

Рецидивы инфекции в группе 1 развились у 12 пациентов (35 %). В 67 % случаев рецидивы развились до года после операции, остальные 33 % спустя год и более (табл. 4). Этиология инфекции у данных пациентов была обусловлена в 7 случаях (58 %) стафилококками, в том числе в 2 случаях – метициллинрезистентными штаммами; в 1 случае (8,5 %) был выделен энтерококк, еще в 1 случае (8,5 %) – микробная ассоциация с участием метициллинрезистентного штамма *S. epidermidis*. Кроме того, у 1 пациента (8,5 %) патоген был неизвестен (не был выполнен интраоперационный посев); в 2-х случаях (16,5 %) роста микроорганизмов получено не было.

Во 2 группе рецидивы инфекции были диагностированы у 4 пациентов (16 %), в том числе в 3-х случаях в первые 6 месяцев после операции, еще в одном – спустя год (табл. 4). Инфекция у 2-х пациентов (50 %) с рецидивами была обусловлена микробными ассоциациями; в двух других случаях (50 %) высеян золотистый стафилококк, в одном из которых был выделен метициллинрезистентный штамм. Локальная терапия у данных пациентов выполнялась в 3-х случаях ванкомицином, а в одном – цефуроксимом, при этом необходимо отметить, что в двух случаях локальная антибак-

териальная терапия была неэффективной, т.к. у одного пациента с участием *E. coli* в составе микробной ассоциации применяли ванкомицин, а у другого пациента с MRSA – цефуроксим.

Таблица 4

Количество и срок развития рецидива остеомиелита в группах

Рецидивы	Группа 1, % (n)	Группа 2, % (n)
До 1 месяца	16,7 (2)	25 (1)
1–12 месяцев	50 (6)	50 (2)
> 12 месяцев	33,3 (4)	25 (1)
Всего	100 (12)	100 (4)

Установлено, что в группе 1 стойкая ремиссия остеомиелита была достигнута у 65 % (22 из 34) пациентов при среднем сроке наблюдения 48 месяцев (МКИ 36,5–52,5), а во 2 группе у 84 % (21 пациент из 25) при среднем сроке наблюдения 34 месяца (МКИ 27–46). Таким образом, риск рецидива при использовании официального биокомпозитного материала был более чем в 2 раза больше, чем при замещении дефектов ЗКФ-ГА (ОР 2,206 с ДИ 0,806–6,038), импрегнированного дополнительным антибиотиком.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность применения КС с тобрамицином в составе комплексного лечения хронического остеомиелита в нашем исследовании при более чем 2-х летнем наблюдении составила 65 %, что уступает данным научных публикаций, которые демонстрируют в 80 % купирование инфекции в аналогичных группах больных [13]. Возможно, что причиной таких различий является включение нами в подгруппу с рецидивами 3-х пациентов с длительностью отделяемого более 14 суток, которым была проведена повторная санация.

Однако многие исследователи не относят аналогичные осложнения к рецидивам инфекционного процесса. К примеру, G. Humm с соавторами [11] при лечении 21 пациента остеозамещающим материалом Osteoset T отметили в 33 % случаев обильное серозное отделяемое из послеоперационной раны и в 52 % – проблемы с её заживлением. J.Y. Ferguson с соавторами [14] при использовании КС с тобрамицином также не включили в перечень осложнений длительное раневое отделяемое и заявили об эффективном лечении в 90,8 % случаев, при этом гладкое заживление п/о раны, по их данным, наблюдалось только у 75,4 % пациентов. Можно предположить, что причиной длительного раневого отделяемого служит более быстрая резорбция КС (от 3 до 12 недель), в сравнении с ЗКФ-ГА (от 6 до 12 месяцев) и гидроксипатитом (до 12 лет) [15]. Кроме того, известно, что при резорбции сульфата кальция образуется кислая среда, что может приводить к длительному образованию раневого отделяемого в послеоперационном периоде и проблемам со стороны заживления послеоперационной раны, о чем и свидетельствуют приведенные публикации [8]. Несмотря на то, что сульфат кальция является остеокондуктивным материалом, остеиндуктивные и остеогенные свойства у него отсутствуют [16]. Однако эти недостающие для КС свойства имеются у ЗКФ-ГА. Входящие в состав ЗКФ-ГА два материала характеризуются остеокондуктивностью, биосовместимостью, низким аллергенным

потенциалом, стимулируют рост и ремоделирование новой кости [17, 18].

Использование ЗКФ-ГА с добавлением антибиотика для заполнения полостных костных дефектов в нашем исследовании позволило повысить эффективность лечения хронического остеомиелита длинных трубчатых костей до 84 %. При этом надо отметить, что в 2-х из 4-х неудачных случаев пациенты имели полилокальное остеомиелитическое поражение одного сегмента, и развитие рецидива наблюдалось только в одном из нескольких очагов костной деструкции.

Надо отметить, что у пациентов ретроспективной группы в 66,6 % случаев рецидивы инфекции были обусловлены стафилококками, в том числе в 25 % – метициллинрезистентными штаммами, а тобрамицин в составе материала Osteoset-T не является рациональным антибактериальным препаратом для локальной антимикробной терапии. У трех пациентов группы 2 в этиологии инфекции принимали участие микробные ассоциации с грам(-) бактериями. При этом в двух случаях импрегнация остеозамещающего материала была выполнена препаратом широкого спектра действия – фосфомицином, который ранее продемонстрировал свою эффективность в экспериментальных исследованиях [12] и при клиническом использовании [19], что позволило эффективно купировать инфекционный процесс. В одном наблюдении локальное применение ванкомицина в комплексном лечении остеомиелита, вызванного золотистым стафилококком в ассоциации с *E. coli*, не позволило купировать инфекционный процесс, несмотря на системную антимикробную терапию препаратами широкого спектра. Кроме того, в данном случае нельзя исключить влияние на рецидивирование инфекции острой фазы остеомиелита на момент операции (количество лейкоцитов  $16,7 \times 10^9$ , уровень СРБ 57,7 мг/мл до хирургического вмешательства), что привело к рецидиву инфекции в раннем послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По нашему мнению, одноэтапный метод хирургического лечения предпочтительнее как для пациента и лечащего врача, так и для системы здравоохранения в целом. Исходя из полученных результатов, можно предположить, что для лечения хронического остеомиелита длинных трубчатых костей с наличием полостного костного дефек-

та предпочтение следует отдавать комбинированным биокомпозитным материалам на основе  $\beta$ -3 кальций фосфата с гидроксиапатитом, импрегнированным антибиотиком широкого спектра, активного в отношении метициллин-резистентных штаммов стафилококков, в сравнении с материалом на основе кальций сульфата с тобрамицином.

**Финансирование и конфликт интересов.** Авторы не получали финансирования на проведение данной работы. Конфликта интересов нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection / R.A. Brady, J.G. Leid, J.H. Calhoun, J.W. Costerton, M.E. Shirtliff // *FRMS Immunol. Med. Microbiol.* 2008. Vol. 52, No 1. P. 13-22. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2007.00357.x
2. Contorno L.O., da Silva Filho C.R. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. No 3. P. CD004439. DOI: 10.1002/14651858.CD004439.pub2
3. Clinical Characteristics and Treatment of Extremity Chronic Osteomyelitis in Southern China: A retrospective analysis of 394 consecutive patients / N. Jiang, Y.F. Ma, Y. Jiang, X.Q. Zhao, G.P. Xie, Y.J. Hu, C.H. Qin, B. Yu // *Medicine (Baltimore)*. 2015. Vol. 94, No 42. P. e1874. DOI: 10.1097/MD.0000000000001874
4. Long-term results of multiple-stage treatment for posttraumatic osteomyelitis of the tibia / S.A.F. Tulner, G.R. Schaap, S.D. Strackee, P.P. Besselaar, J.S.K. Luitse, R.K. Marti // *J. Trauma Inj. Infect. Crit. Care.* 2004. Vol. 56, No 3. P. 633-642.
5. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: A systematic review / R. Dimitriou, G.I. Mataliotakis, A.G. Angoules, N.K. Kanakaris, P.V. Giannoudis // *Injury*. 2011. Vol. 42, No Suppl. 2. P. S3-S15. DOI: 10.1016/j.injury.2011.06.015
6. In vitro and in vivo release of ciprofloxacin from osteoconductive bone defect filler / T.J. Mäkinen, M. Veiranto, P. Lankinen, N. Moritz, J. Jalava, P. Törmälä, H.T. Aro // *J. Antimicrob. Chemother.* 2005. Vol. 56, No 6. P. 1063-1068. DOI: 10.1093/jac/dki366
7. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management / G. Fernandez de Grado, L. Keller, Y. Idoux-Gillet, Q. Wagner, A.M. Musset, N. Benkirane-Jessel, F. Bornert, D. Offner // *J. Tissue Eng.* 2018. Vol. 9. P. 2041731418776819. DOI: 10.1177/2041731418776819
8. McLaren A.C. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2004. No 427. P. 101-106. DOI: 10.1097/01.blo.0000143554.56897.26
9. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012. № 2. С. 118-131.
10. Osteogenic and antimicrobial nanoparticulate calcium phosphate and poly-(D,L-lactide-co-glycolide) powders for the treatment of osteomyelitis / V. Uskoković, C. Hoover, M. Vukomanović, D.P. Uskoković, T.A. Desai // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* 2013. Vol. 33, No 6. P. 3362-3373. DOI: 10.1016/j.msec.2013.04.023
11. Adjuvant treatment of chronic osteomyelitis of the tibia following exogenous trauma using OSTEASET®-T: a review of 21 patients in a regional trauma centre / G. Humm, S. Noor, P. Bridgeman, M. David, D. Bose // *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2014. Vol. 9, No 3. P. 157-161. DOI: 10.1007/s11751-014-0206-y
12. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита / В.А. Ко-нев, С.А. Божкова, Г.И. Нетьялко, А.В. Афанасьев, В.П. Румакин, Е.М. Полякова, А.Н. Рукина, Д.Г. Парфеев // *Травматология и ортопедия России*. 2016. Т. 22, № 2. С. 43-56.
13. Adult osteomyelitis: debridement versus debridement plus Osteoset T pellets / W. Chang, M. Colangeli, S. Colangeli, C. Di Bella, E. Gozzi, D. Donati // *Acta Orthop. Belg.* 2007. Vol. 73, No 2. P. 238-243.
14. The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases / J.Y. Ferguson, M. Dudareva, N.D. Riley, D. Stubbs, B.L. Atkins, M.A. McNally // *Bone Joint J.* 2014. Vol. 96-B, No 6. P. 829-836. DOI: 10.1302/0301-620X.96B6.32756
15. Ferguson J., Diefenbeck M., McNally M. Ceramic Biocomposites as Biodegradable Antibiotic Carriers in the Treatment of Bone Infections // *J. Bone Jt. Infect.* 2017. Vol. 2, No 1. P. 38-51. DOI: 10.7150/jbji.17234
16. Beuerlein M.J., McKee M.D. Calcium sulfates: what is the evidence? // *J. Orthop. Trauma*. 2010. Vol. 24, No Suppl. 1. P. S46-S51. DOI: 10.1097/BOT.0b013e3181ce48e
17. Galois L., Mainard D. Bone ingrowth into two porous ceramics with different pore sizes: an experimental study // *Acta Orthop. Belg.* 2004. Vol. 70, No 6. P. 598-603.
18. Clinical evaluation of hydroxyapatite and  $\beta$ -tricalcium phosphate composite graft in the treatment of intrabony periodontal defect: a clinico-radiographic study / R. Bansal, S. Patil, K.K. Chaubey, R.K. Thakur, G. Goyal // *J. Indian Soc. Periodontol.* 2014. Vol. 18, No 5. P. 610-617. DOI: 10.4103/0972-124X.142455
19. Клинико-экономическая эффективность использования фосфомицина и ванкомицина для импрегнации слейсеров при хирургическом лечении пациентов с перипротезной инфекцией / С.А. Божкова, А.Р. Касимова, А.М. Борисов, В.А. Артюх, В.Н. Ливенцов // *Забайкальский медицинский вестник*. 2017. № 2. С. 122-131.

Рукопись поступила 27.05.2020

Сведения об авторах:

1. Афанасьев Александр Витальевич, ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
2. Божкова Светлана Анатольевна, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
3. Артюх Василий Алексеевич, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия, Email: vaartjuh@win.rniito.ru
4. Лабутин Дмитрий Владимирович, ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
5. Ливенцов Виталий Николаевич, ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия
6. Кочиш Андрей Александрович, ФГБУ «НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия, Email: aakochish@rniito.ru

Information about the authors:

1. Aleksandr V. Afanasyev, M.D., Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation
2. Svetlana A. Bozhkova, M.D., Ph.D., Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation
3. Vasilii A. Artyukh, M.D., Ph.D., Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation, Email: vaartjuh@win.rniito.ru
4. Dmitry V. Labutin, M.D., Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation
5. Vitaly N. Liventsov, M.D., Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation
6. Andrei A. Kochish, M.D., Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russian Federation, Email: aakochish@rniito.ru