

Сравнительный анализ эффективности костнопластических материалов, импрегнированных ванкомицином, при лечении хронического остеомиелита длинных костей

А.П. Антипов, С.А. Божкова, Е.М. Гордина, А.В. Афанасьев, М.Ш. Гаджимагомедов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. Замещение костных дефектов при хирургическом лечении хронического остеомиелита является ключевым элементом для предотвращения рецидивов инфекции и потенциальных переломов в месте санации. Широкое распространение в хирургической практике получили костный цемент, биодеградируемые синтетические материалы, а также аутологичная, аллогенная и ксеногенная костные ткани. Придание таким материалам антибактериальных свойств позволит расширить их применение при лечении инфекции костей и суставов, сократить сроки лечения, улучшить качество жизни пациентов.


Цель исследования — проанализировать среднесрочные результаты второго этапа хирургического лечения пациентов с хроническим остеомиелитом длинных костей в зависимости от типа используемого костнопластического материала, импрегнированного ванкомицином: оригинального биодеградируемого минерализованного материала на основе аллогенной кости или официального биокомпозитного материала, состоящего из β -трикальцийфосфата и гидроксиапатита.


Материал и методы. В исследование включены 25 пациентов, которым был выполнен второй этап хирургического лечения хронического остеомиелита. После удаления цементного спейсера пациентам группы 1 ($n = 14$) дефект замещали биокомпозитным материалом ReproBone® Granules с добавлением ванкомицина, пациентам группы 2 ($n = 11$) — оригинальным минерализованным аллотрансплантатом, импрегнированным ванкомицином. Оценивали показатели лабораторных исследований, концентрацию ванкомицина в дренажном отделяемом и наличие рецидивов инфекции в течение 1–3 лет после операции.

Результаты. Группы не различались по полу, возрасту и длительности заболевания. Объем полостного дефекта был значительно больше в группе 2 (50 мл против 14 мл; $p = 0,0004$). Концентрация ванкомицина в дренажном отделяемом с первого дня после операции в группе 2 превышала более чем в 10 раз данный показатель в группе 1 ($p = 0,0300$) и сохранялась на высоком уровне до 5-го дня. Рецидивы остеомиелита наблюдались у 14% пациентов в группе 1 и отсутствовали в группе 2.

Заключение. Стандартный подход к лечению хронического остеомиелита с использованием антимикробных спейсеров не обеспечивает полной эрадикации микробных возбудителей, которые продолжают персистировать в костной ткани. Оригинальный биодеградируемый минерализованный костнопластический материал на основе аллокости создает значительно более высокие локальные концентрации ванкомицина и демонстрирует клиническую эффективность во всех случаях применения.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, костнопластические материалы, ванкомицин, аллогенная кость, локальная антибиотикотерапия.

 **Для цитирования:** Антипов А.П., Божкова С.А., Гордина Е.М., Афанасьев А.В., Гаджимагомедов М.Ш. Сравнительный анализ эффективности костнопластических материалов, импрегнированных ванкомицином, при лечении хронического остеомиелита длинных костей. *Травматология и ортопедия России*. 2025;31(2): 33–44. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17647>.

 Антипов Александр Павлович; e-mail: a.p.antipov@yandex.ru

Рукопись получена: 07.12.2024. Рукопись одобрена: 21.03.2025. Статья опубликована онлайн: 25.03.2025.

© Антипов А.П., Божкова С.А., Гордина Е.М., Афанасьев А.В., Гаджимагомедов М.Ш., 2025

Effectiveness of Vancomycin-Impregnated Bone Graft Substitutes for the Treatment of Chronic Osteomyelitis in Long Bones: Comparative Analysis

Alexander P. Antipov, Svetlana A. Bozhkova, Ekaterina M. Gordina, Alexander V. Afanasyev, Magomed Sh. Gadzhimagomedov

Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. Replacement of bone defects in the surgical treatment of chronic osteomyelitis is a key step to prevent recurrence of infection and potential fractures at the site of rehabilitation. Bone cement, biodegradable synthetic materials, as well as autologous, allogeneic, and xenogeneic bone tissue have become widespread in surgical practice. Giving these materials antibacterial properties will expand their use in the treatment of bone and joint infections, shorten the treatment time, and improve the patients' quality of life.

The aim of the study – to analyze the mid-term results of the second stage of surgical treatment for chronic osteomyelitis in long bones, depending on the type of used vancomycin-impregnated bone graft material: an original biodegradable mineralized material based on allogeneic bone or a commercially available biocomposite material consisting of β -tricalcium phosphate and hydroxyapatite.

Methods. The study included 25 patients who underwent the second stage of surgical treatment for chronic osteomyelitis. After removal of the cement spacer, the defect was replaced in Group 1 ($n = 14$) with a biocomposite material ReproBone® Granules with the addition of vancomycin, while in Group 2 ($n = 11$) – with an original mineralized allograft impregnated with vancomycin. Laboratory tests, vancomycin concentration in the drainage fluid, and the presence of infection recurrence within 1–3 years after surgery were evaluated.

Results. The groups did not differ in gender, age, and duration of the disease. The volume of the cavity defect was significantly higher in Group 2 (50 ml vs 14 ml; $p = 0.0004$). The vancomycin concentration in the drainage fluid from the first day after surgery in Group 2 was more than 10 times higher than in Group 1 ($p = 0.0300$) and remained at a high level until the 5th day. Osteomyelitis recurrence was observed in 14% of patients in Group 1 and was absent in Group 2.

Conclusions. Standard approach to the treatment of chronic osteomyelitis using antimicrobial spacers does not ensure complete eradication of microbial pathogens that continue to persist in bone tissue. The original biodegradable mineralized bone graft material based on allogeneic bone creates significantly higher local vancomycin concentrations and demonstrates clinical efficacy in all applications.

Keywords: chronic osteomyelitis, bone graft substitutes, vancomycin, allogeneic bone, local antibiotic therapy.

Cite as: Antipov A.P., Bozhkova S.A., Gordina E.M., Afanasyev A.V., Gadzhimagomedov M.Sh. Effectiveness of Vancomycin-Impregnated Bone Graft Substitutes for the Treatment of Chronic Osteomyelitis in Long Bones: Comparative Analysis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2025;31(2):33–44. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17647>.

✉ Alexander P. Antipov; e-mail: a.p.antipov@yandex.ru

Submitted: 07.12.2024. Accepted: 21.03.2025. Published online: 25.03.2025.

© Antipov A.P., Bozhkova S.A., Gordina E.M., Afanasyev A.V., Gadzhimagomedov M.Sh., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Замещение костных полостей, сформированных в ходе радикальной хирургической обработки очага инфекции, является ключевым элементом успешного лечения хронического остеомиелита. Это обусловлено несколькими критическими факторами. С одной стороны, любой сохраняющийся после санирующей операции костный дефект, который не был адекватно дренирован, заполняется гематомой, создающей благоприятную среду для размножения микроорганизмов, что в 10–20% случаев может быть причиной рецидива инфекции [1]. С другой стороны, такой дефект является фактором риска возможного перелома при возникновении критических нагрузок на прооперированный сегмент. Кроме того, известно, что достижение эффективных локальных концентраций антибиотиков после радикальной хирургической обработки очага остеомиелита путем проведения только системной антибактериальной терапии невозможно [2]. Существование микроорганизмов в форме малых колоний (Small Colony Variants, SCVs), а также в составе биопленки требует увеличения минимальной ингибирующей концентрации антимикробных препаратов в десятки и сотни раз [3]. Решением данной проблемы является создание локальных депо антибактериальных препаратов за счет применения костнопластических материалов с антимикробными свойствами [4, 5, 6, 7]. В хирургической практике широко используются различные материалы для замещения костных дефектов, включая аутологичные и аллогенные трансплантаты с добавлением антибиотиков, костные цементы на основе полиметилметакрилата (ПММА) и фосфата кальция, композиты на основе биополимеров и керамики с антибактериальными средствами, ксенотрансплантаты.

Основным недостатком небiodeградируемых материалов (костный цемент, композиты на основе биополимеров и керамики) является необходимость выполнения второго этапа оперативного лечения с целью удаления такого спейсера [5, 7, 8]. Кроме того, выполнение подобной операции может представлять технические трудности и требовать специфического инструмента, особенно если материал остается имплантированным в течение продолжительного времени.

Локальная концентрация антибактериальных препаратов определяется скоростью растворения и выхода лекарственного средства из имплантированного материала в окружающие ткани. В случае интраоперационного смешивания с аутоотрансплантатами или композитными материалами, изначально не содержащими антибактериальные препараты, высока вероятность очень быстрой элюции, что приводит к краткосрочному действию антибиотика в области дефекта [9].

Аллотрансплантаты широко используются для реконструкции костных дефектов в ортопедии, однако они подвержены риску контаминации при имплантации в область инфекционного очага, даже после его санации [10]. На наш взгляд, наиболее перспективным в лечении пациентов с инфекционным поражением костей является использование антимикробного остеопластического материала на основе очищенной аллокости, который характеризуется стандартной продолжительностью элюции антибиотиков. Подобные материалы зарегистрированы для медицинского применения в странах ЕС. В России данный продукт не зарегистрирован и аналогов у него нет. При этом применение такого материала в комплексном одноэтапном лечении пациентов с остеомиелитом позволило купировать инфекции в 90% случаях при 2-летнем наблюдении [11], что свидетельствует о высоком потенциале разработки оригинального отечественного материала с аналогичными свойствами. На сегодняшний день существует технология очистки аллогенной кости (патент RU 2722266 C1), которая может использоваться как основа для создания материала с необходимыми антибактериальными свойствами.

Цель исследования — проанализировать среднесрочные результаты второго этапа хирургического лечения пациентов с хроническим остеомиелитом длинных костей конечностей в зависимости от типа используемого костнопластического материала, импрегнированного ванкомицином: оригинального биodeградируемого минерализованного материала на основе аллогенной кости или официального биокомпозитного материала, состоящего из β -трикальцийфосфата и гидроксипатита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Тип исследования — сравнительное нерандомизированное клиническое с последовательным включением пациентов в группы сравнения.

В исследование включены 25 пациентов, поступивших для проведения 2-го этапа хирургического лечения хронического остеомиелита в отделение гнойной хирургии в период с января 2018 г. по январь 2022 г.

Критерии включения:

- диагностированный хронический остеомиелит длинных костей III и IV анатомического типа физиологического класса В (по классификации Cierny-Mader);
- ранее был выполнен первый этап хирургического лечения хронического остеомиелита в объеме радикальной хирургической обработки очага инфекции с удалением некротизированных и явно нежизнеспособных тканей, с формированием по-

лостного костного дефекта и его замещением антимикробным спейсером в виде бус из ПММА;

- отсутствие признаков рецидива хронического инфекционного процесса на момент поступления на основании клинических и лабораторных данных (клинический анализ крови, СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), локально — отсутствие признаков воспалительного процесса в месте предшествующего оперативного лечения);

- возможность проведения длительной (не менее 6–8 нед.), в том числе пероральной антибактериальной терапии, согласно чувствительности к антибиотикам микроорганизмов, выделенных в результате микробиологического исследования интраоперационных тканевых биоптатов и удаленных металлоконструкций на первом этапе лечения;

- наличие информированного согласия пациента на использование индивидуального имплантата на основе оригинального биодеградируемого минерализованного костнопластического материала, импрегнированного ванкомицином.

Характеристика групп сравнения и используемых материалов

Пациентов в группы сравнения включали последовательно. В группу 1 было включено 14 пациентов (2018–2020), которым на втором этапе лечения имеющийся полостной дефект заполняли материалом ReproBone® Granules — Ceramisys UK (β-трикальцийфосфат и гидроксипатит) с интраоперационным добавлением ванкомицина (1 г ванкомицина на 10 г материала). В группу 2 было включено 11 пациентов (2020–2022), которым замещение дефекта проводили индивидуальным трансплантатом с использованием оригинального биодеградируемого минерализованного костнопластического материала (патент RU 2722266 С1), импрегнированного ванкомицином (1 г ванкомицина на 10 г материала) по оригинальной методике (патент RU 2839413).

Исходя из результатов КТ о форме и объеме дефекта, полученных после первого этапа хирургического лечения, заранее изготавливали блоки аллогенного костнопластического материала различного размера и конфигурации в виде кубов с гранями 5–20 мм, пластин толщиной 3–5 мм, крошки с фракцией 0,5–10 мм, а также полусфер, что позволяло адаптировать материал под конкретные параметры дефекта.

Хирургическая техника и периоперационное ведение

Объем хирургического вмешательства при выполнении второго этапа оперативного лечения был идентичен в обеих группах — выполняли удаление спейсера в виде бус, радикальную хирургическую обработку, заполняли полученный костный дефект одним из двух описанных материалов и устанавливали системы дренирования (по Редону). В группе 2 использовался персонифицированный аллогraft из оригинального биодеградируемого минерализованного костнопластического материала, соответствующий анатомическим особенностям дефекта конкретного пациента. В зависимости от клинической картины и количества дренажного отделяемого продолжительность дренирования составляла 2–5 дней. Во всех случаях в ходе оперативного вмешательства брали 5 тканевых биоптатов рубцовой и костной тканей из области костного дефекта для микробиологического исследования. Исследование проводили согласно стандартным протоколам микробиологической диагностики. Образцы гомогенизировали и высевали на стандартные питательные среды с последующей инкубацией в аэробных и анаэробных условиях в течение 14 дней.

Все пациенты со дня операции получали внутривенную комбинированную эмпирическую или этиотропную антибактериальную терапию в зависимости от результатов предоперационного бактериологического исследования или данных микробиологических исследований, полученных при предшествующей госпитализации пациента. При получении результатов исследования взятых интраоперационно тканевых биоптатов проводили при необходимости коррекцию антибактериальной терапии с последующим переводом пациента на пероральную антибактериальную терапию общей продолжительностью 6–8 нед.

Были изучены данные анамнеза (длительность инфекции, количество операций, число предшествующих рецидивов), вид возбудителя, лабораторные показатели (лейкоциты, СРБ, гемоглобин, эритроциты) при поступлении, длительность операции, объем кровопотери и дефектов костей, количество дней дренирования раны. Объем костного дефекта измеряли методом жидкостного замещения путем заполнения полости стерильным физиологическим раствором с использованием 100-миллилитрового шприца Жане.

Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, а также по количеству saniрующих оперативных вмешательств в анамнезе (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп сравнения

Показатель		Группа 1	Группа 2	U-критерий, <i>p</i>
Всего, <i>n</i>		14	11	0,467
Мужчин, <i>n</i> (%)		9 (64)	9 (82)	–
Женщин, <i>n</i> (%)		5 (36)	2 (18)	–
Длительность заболевания, лет, Ме [25–75% МКИ]		3,5 [1,0–8,5]	5 [2–19]	0,344
Возраст, лет, Ме [25–75% МКИ]		34,5 [30–53]	44 [34–51]	0,572
Отсутствие санирующих операций в анамнезе, <i>n</i> (%)		1 (7)	1 (9)	0,687
1–2 санирующих операции в анамнезе, <i>n</i> (%)		7 (50)	5 (45,5)	
Более 2 санирующих операций в анамнезе, <i>n</i> (%)		6 (43)	5 (45,5)	
Локализация	плечо	1 (7%)	0	–
	бедро	5 (36%)	6 (54,5%)	0,545
	голень	8 (57%)	5 (45,5%)	0,323

Определение локальной концентрации ванкомицина

Локальную концентрацию ванкомицина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в дренажном отделяемом на 1–5-е сут. у пациентов групп сравнения. Исследование проводили на хроматографе фирмы Shimadzu с использованием колонки Shim-pack HR-ODS. Один мл суточного буфера переносили в эппендорф, центрифугировали (13 000 об./мин. в течение 5 мин.), надосадок переносили в вials и помещали в хроматограф. Объем вводимой пробы — 100 мкл, продолжительность — 25 мин.

Критерии эффективности лечения

Показателем эффективности проводимого лечения для пациентов обеих групп было наличие или отсутствие рецидива хронического инфекционного процесса на сроках не менее 1 года (2,4 [МКИ 1,875–3,125] для группы 1 и 2,2 года [МКИ 1,95–2,78] для группы 2) от операции. Результаты получали путем контрольного осмотра пациента либо при телефонном разговоре и получении видео-, фотоизображения прооперированной конечности и рентгеновских снимков и/или результатов компьютерной томографии с описанием прооперированного сегмента.

Статистический анализ

Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц, визуализацию структуры данных и их анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2019, версия 16.72 (Microsoft, США) и IBM SPSS Statistics, версия 23.0.0.0. Работа выполнялась на компьютере с операционной системой macOS Monterey 12.2.1. В связи с малым количеством наблюдений в качестве меры центральной тенденции для изучаемых признаков использовали медиану (Ме), в качестве мер рассея-

ния — межквартильный интервал [25–75% МКИ]. Сопоставление количественных признаков между группами сравнения выполняли с применением U-критерия Манна–Уитни. Для анализа относительных показателей использовали критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки различий в частоте рецидивов остеомиелита между исследуемыми группами использовался точный критерий Фишера. Этот непараметрический тест был выбран ввиду малой численности выборки и бинарного характера данных (наличие или отсутствие рецидива).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы 1 и 2 не показали статистически значимых различий по полу ($p = 0,467$), возрасту ($p = 0,572$) и длительности заболевания ($p = 0,344$). При поступлении пациентов в отделение для выполнения оперативного лечения различий в результатах лабораторного исследования крови выявлено не было (табл. 2), что подтверждает однородность исследуемых групп пациентов. Единственным значимым отличием стал объем полостного дефекта. Медианы интервала между этапами оперативного лечения были сопоставимы и составили 178,5 дней [97,75–272,00] в группе 1 и 130 дней [76–169] в группе 2 ($p = 0,403$).

При бактериологическом исследовании тканевых биоптатов, полученных интраоперационно, у 8 (57%) пациентов группы 1 и у 3 (27%) пациентов группы 2 был выявлен рост микроорганизмов. В общей структуре выделенных микроорганизмов преобладали коагулазонегативные стафилококки ($n = 7$): в 6 случаях был выделен *Staphylococcus epidermidis* (из них 5 штаммов MRSE и 1 штамм MSSE) и в 1 случае — *Staphylococcus saprophyticus*. От 4 пациентов был выявлен *Propionibacterium* spp., а также встречались *Burkholderia cepacia* complex ($n = 1$) и *Ochrobactrum anthropi* ($n = 1$). Микробные ассоциации были выделены в 3 случаях.

Таблица 2

Исследуемые показатели периоперационного периода в группах сравнения, Ме [25–75% МКИ]

Показатель	Группа 1	Группа 2	U-критерий, <i>p</i>
<i>Предоперационный период</i>			
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3 [4,9–8,45]	6,3 [5,5–7,5]	0,727
СРБ, мг/мл	2,025 [0,5–3,3]	3,21 [0,88–6,52]	0,134
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,98 [4,7–5,19]	4,81 [4,63–5,1]	0,219
Гемоглобин, г/л	142 [131,25–153,25]	137 [127–151]	0,536
<i>Интраоперационный период</i>			
Объем дефекта, мл	14 [8,75–26,25]	50 [35–55]	0,0004
Размер дефекта в зависимости от локализации, мл	плечо 10 [10–10]	–	
	бедро 25 [15–35]	47,5 [17,5–66,2]	0,247
	голень 11 [7,25–22,50]	50 [40,0–152,5]	0,002
Кровопотеря, мл	125 [50–300]	100 [30–150]	0,244
Время операции, мин.	82,5 [71,25–128,75]	50 [40–65]	0,0003
Дренирование раны, <i>n</i> (%)	7 (50)	7 (64)	
<i>Послеоперационный период</i>			
Сроки дренирования, дней	3 [1–4]	3 [2–5]	0,434
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,95 [5,0–7,7]	7,1 [5,950–7,675]	0,437
СРБ, мг/мл	3,145 [1,9–5,6]	27,275 [10,02–64,35]	0,0002
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,21 [4,03–4,71]	4,39 [4,2–4,5]	0,585
Гемоглобин, г/л	122 [114,0–138,5]	127,5 [112,75–137,75]	0,841

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения.

Средний срок дренирования составил 2 сут. [МКИ 1–2] у пациентов группы 1 и 5 дней [МКИ 4–5] — в группе 2, что было обусловлено увеличенным объемом геморрагического отделяемого и могло быть связано как с реакцией на аллогraft, так и со значимо большим объемом костного дефекта. Концентрация ванкомицина в дренажном отделяемом в группе 2 в 1-е сут. после операции более чем в 10 раз превышала аналогичный показатель в группе 1 ($p = 0,030$). Установлено, что в течение всего срока дренирования у пациентов группы 2 определялся уровень антибиотика,

в тысячи раз превышающий минимальную ингибирующую концентрацию ванкомицина в отношении стафилококков (табл. 3).

Средние сроки наблюдения пациентов составили 2,4 [МКИ 1,875–3,125] года для группы 1 и 2,2 [МКИ 1,95–2,78] года — для группы 2. При опросе и осмотре пациентов развитие рецидивов остеомиелита было установлено у 2 из 14 больных (14%) в группе 1, в группе 2 случаев рецидивов не было отмечено ($p > 0,05$). В обоих случаях рецидива хронического инфекционного процесса на втором этапе хирургического лечения из

Таблица 3

Концентрация ванкомицина в дренажном отделяемом, определяемая методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Сутки	Концентрация, мкг/мл, Ме [25–75% МКИ]		U-критерий, <i>p</i>
	Группа 1	Группа 2	
1-е	280 [265–430]	3119,5 [868,75–6990]	0,030
2-е	185 [95–215]	447 [181,9–1511,0]	0,106
3-е	–	2000,5 [307,75–4078,75]	–
4-е	–	3225 [2681–4462]	–
5-е	–	2402,5 [2187,0–2618,0]	–

Полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения.

интраоперационного материала был получен диагностически значимый рост микробных ассоциаций: в одном случае — *Staphylococcus saprophyticus* и *Propionibacterium* spp.; во втором — *Ochrobactrum anthropi* и *Propionibacterium* spp.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ научной литературы показал, что на сегодняшний день ключевыми критериями, определяющими выбор материалов для лечения хро-

нического остеомиелита, являются способность длительного локального поддержания концентраций антибактериальных препаратов, превышающих минимальную ингибирующую концентрацию патогенов, и отсутствие нежелательного системного и цитотоксического локального действия. В таблице 4 представлен сравнительный анализ основных материалов, применяемых для замещения костных дефектов при хроническом остеомиелите.

Таблица 4

Материалы для создания локального депо антибактериальных препаратов

Материал	Преимущества	Недостатки
Аутологичные трансплантаты с добавлением антибактериальных препаратов	– высокая биосовместимость; – обладает свойствами остеоиндукции, остеокондукции [41]	– объем материала ограничен возможностями организма пациента; – дополнительная хирургическая травма; – быстрое снижение локальной концентрации [9]
Костный цемент (ПММА)	– высокая прочность материала при заполнении сегментарных дефектов; – большой накопленный опыт использования; – широкий выбор официальных материалов, содержащих антибактериальные препараты [2, 5, 7]	– не является биоразлагаемым материалом (необходимость повторного вмешательства); – недостаточные сроки элюции антибактериальных препаратов; – риск развития антибиотикорезистентности (при низких локальных концентрациях антибактериальных препаратов); – ограничение спектра антибактериальных препаратов [5, 7, 8, 25, 26, 27, 28]
Костные цементы на основе фосфата кальция	– высокая биосовместимость; – биodeградируемый материал = длительный выход антибактериальных препаратов [6, 17, 18, 19, 20]	– меньшая механическая прочность в сравнении с цементами на основе ПММА; – создание равномерной дисперсии антибиотика в материале — технически сложный процесс [12, 13, 14, 15, 16]
Композиты на основе биополимеров и керамики с антибактериальными препаратами	– обеспечивают медленное и длительное высвобождение антибиотиков; – высокая биосовместимость; – наличие официальных препаратов, содержащих антибактериальные препараты CERAMENT G (BONESUPPORT), Herafill G (Heraeus Medical), Osteoset-T (Wright Medical) [12, 19, 37]	– высокая стоимость; – сложно прогнозируемая скорость резорбции [12, 13, 14, 15, 16]
Ксенотрансплантаты	– хорошая биосовместимость; – возможность массового производства: большой объем материала в доступе [40, 46]	– высокий риск выраженного иммунологического ответа при недостаточной обработке; – использование тканей животных может быть неприемлемым для некоторых пациентов по религиозным или этическим причинам [40, 46];
Аллогенная губчатая кость	– возможность создания локального депо с поддержанием высоких концентраций антибактериальных препаратов на длительном сроке (более 7 сут.); – полное заполнение дефектов длинных костей; – сохранение структурных и механических свойств кости; – высокая биосовместимость материала [10, 11, 21, 22]	– отсутствие в РФ зарегистрированных медицинских изделий с антимикробной активностью

Современные материалы для замещения костных дефектов при хроническом остеомиелите можно разделить на несколько основных групп: аутологичные трансплантаты, синтетические материалы (ПММА, фосфаты кальция), композиты на основе биополимеров и керамики, а также алло- и ксенотрансплантаты. Особого внимания заслуживает аллогенная губчатая кость, которая сочетает в себе преимущества длительного поддержания высоких концентраций антибактериальных препаратов с сохранением структурных и механических свойств нативной кости. При этом основными ограничивающими факторами для большинства материалов являются недостаточная механическая прочность либо сложности с прогнозированием скорости резорбции и высвобождения антибактериальных препаратов [12, 13, 14, 15, 16]. Существенным препятствием для широкого клинического применения некоторых перспективных материалов остается их высокая стоимость и отсутствие зарегистрированных форм с антимикробной активностью.

Применение биокомпозитного материала на основе β -трикальций фосфата и гидроксиапатита, интраоперационно импрегнированного ванкомицином, позволило достичь стойкой ремиссии инфекционного процесса в 86% случаев, что согласуется с данными научной литературы [17, 18, 19, 20]. Замещение остеомиелитических дефектов оригинальным биodeградируемым минерализованным костнопластическим материалом, импрегнированным ванкомицином, было эффективным во всех случаях. Схожие результаты при лечении пациентов с хроническим остеомиелитом были показаны при применении остеопластического материала на основе аллокости, также импрегнированного антибиотиками [21, 22].

Исследуемые группы были однородны по исходным показателям, за исключением медианы объема полостного дефекта, которая была значительно больше в группе 2, чем в группе 1 ($p = 0,0003975$). Несмотря на большую площадь дефекта у пациентов группы 2, объем интраоперационной кровопотери и время операции у них были меньше, а необходимость дренирования сохранялась дольше, что может быть связано с особенностями техники операционного вмешательства или используемого материала.

В 57% случаев в группе 1 и в 27% случаев в группе 2 был выявлен диагностически значимый рост микроорганизмов из интраоперационных тканевых биоптатов. Преобладали коагулазонегативные стафилококки, в том числе метициллин-резистентные штаммы (MRSE). В сочетании с отсутствием клинико-лабораторных признаков инфекционно-воспалительного процесса это может свидетельствовать о низкой эффективнос-

ти установленных антимикробных спейсеров. По-видимому, создаваемых в области костного дефекта концентраций антибиотиков, в частности ванкомицина, недостаточно в отношении стафилококковых клеток, которые проникают в остеодитарно-лакунарно-канальцевую сеть и могут длительное время существовать внутриклеточно в остеобластах [23, 24]. Нельзя исключить также и негативное влияние длительного периода между этапами хирургического лечения, т.к. известно, что после прекращения элюции антибиотика из спейсера на его поверхности, как и на любом инородном теле, формируются микробные биопленки [25, 26, 27, 28]. Кроме того, по данным научной литературы, одной из причин недостаточной эрадикации MRSE в инфекционном очаге является несоблюдение пациентами режима продленной антибактериальной терапии в послеоперационном периоде [29], однако это требует дальнейших исследований.

Ведущими возбудителями остеомиелита являются грамположительные микроорганизмы [30, 31, 32, 33, 34], в подавляющем большинстве случаев чувствительные к ванкомицину. При этом ванкомицин обладает слабо выраженной цитотоксической активностью и низким системным действием при локальном депонировании, что делает его препаратом выбора для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита [35, 36, 37, 38, 39].

Нами выявлены значительные различия в концентрации ванкомицина в дренажном отделяемом между группами. Применение оригинального костнопластического материала, импрегнированного ванкомицином, позволило создать более высокие локальные концентрации антибиотика в сравнении с группой 1. При этом установленный на 5-е сут. высокий уровень ванкомицина позволяет предположить возможность длительного поддержания высоких концентраций антибиотика в очаге инфекционного процесса. Значительно более высокая начальная концентрация ванкомицина в дренажном отделяемом в группе 2 может быть обусловлена высокопористой структурой аллогенной кости, которая обладает значительно большей общей площадью поверхности и объемом пор по сравнению с гранулами β -ТКФ и ГАП.

Необходимо отметить, что после применения оригинального костнопластического алломатериала у пациентов группы 2 было выявлено статистически значимое увеличение уровня СРБ в послеоперационном периоде в сравнении с группой 1. Значимое нарастание уровня СРБ могло быть обусловлено естественной реакцией организма на больший объем хирургического вмешательства в связи со значительно большим объемом костных дефектов у пациентов группы 2.

Кроме того, увеличение уровня СРБ может быть связано с несколькими факторами, отражающими специфическую иммунологическую и воспалительную реакцию организма на аллотрансплантат [40, 41]. Костные аллотрансплантаты, несмотря на их обработку, могут содержать небольшое количество оставшихся антигенов или иных биологически активных веществ, которые распознаются иммунной системой пациента как чужеродные. Это может приводить к развитию иммунного ответа, сопровождающегося активацией макрофагов и других клеток иммунной системы, что, в свою очередь, вызывает повышение уровня СРБ [42, 43, 44]. Также процесс резорбции аллотрансплантатов включает активацию остеокластов — клеток, играющих ключевую роль в разрушении костной ткани. Во время резорбции происходит высвобождение различных воспалительных медиаторов, включая цитокины, такие как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), что может стимулировать клетки печени к продукции СРБ [45].

Известно также, что некоторые компоненты аллотрансплантатов, особенно если они частично декальцинированы или подверглись иной обработке, могут самостоятельно инициировать воспалительную реакцию через высвобождение остатков костных матричных протеинов или иных биомолекул, стимулирующих иммунный ответ [46]. По-видимому, локальная воспалительная реакция определяет экссудативную реакцию тканей и, следовательно, необходимость более длительного дренирования области замещенного оригинальным аллогraftом дефекта. Эти аспекты указывают на необходимость тщательного контроля и мониторинга использования костнопластических

материалов на основе алло- и ксенотрансплантатов, разработка которых активно ведется в настоящее время.

По сравнению с синтетическими остеозамещающими материалами, уникальная пористая структура материалов на основе костной ткани предоставляет значительные преимущества, обеспечивая возможность длительной элюции антибиотика для поддержания эффективной концентрации препарата на протяжении необходимого времени. Правильное насыщение аллотрансплантатов антибиотиками позволяет обеспечить длительное локальное присутствие антибиотика, что критически важно для борьбы с инфекцией [21]. Кроме того, аллотрансплантаты являются прекрасным каркасом для последующего остеогенеза, способствуя постепенному заполнению сформированных костных дефектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартный подход к лечению пациентов с хроническим остеомиелитом, при котором сформированный при санации гнойного очага костный дефект замещают антимикробным спейсером в виде бус, не позволяет добиться полной эрадикации микробных возбудителей, которые, по-видимому, продолжают персистировать в костной ткани и/или внутриклеточно. Высокие концентрации ванкомицина, создаваемые в области установки оригинального биодеградируемого минерализованного костнопластического материала, а также полученная клиническая эффективность во всех случаях его применения позволяют считать перспективными его дальнейшие исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заявленный вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России: «Разработка биотехнологий для замещения дефектов костной ткани у пациентов ортопедического профиля».

Возможный конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, протокол № 1 от 16.01.2019 г.

DISCLAIMERS

Author contribution

All authors made equal contributions to the study and the publication.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This study was supported by the Russian state-funded project for the Ministry of Health of the Russian Federation: “Development of biotechnologies for replacement of bone tissue defects in orthopedic patients”.

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, protocol No 1, 16.01.2019.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на участие в исследовании и публикацию результатов.

Consent for publication. The authors obtained written consent from patients to participate in the study and publish the results.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Shree P., Singh C.K., Sodhi K.K., Surya J.N., Singh D.K. Biofilms: Understanding the structure and contribution towards bacterial resistance in antibiotics. *Medicine Microecology*. 2023;16:100084. doi: 10.1016/j.medmic.2023.100084.
- Gogia J.S., Meehan J.P., Di Cesare P.E., Jamali A.A. Local antibiotic therapy in osteomyelitis. *Semin Plast Surg*. 2009;23(2):100-107. doi: 10.1055/s-0029-1214162.
- Lebeaux D., Ghigo J.M., Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014;78(3):510-543. doi: 10.1128/MMBR.00013-14.
- Unfried R.I., Krause L.M.F., Cezimbra H.M., Pacheco L.S., Larangeira J.A., Ribeiro T.A. A Retrospective Observational Cohort Study of Periprosthetic Hip Infection Treated by one-stage Method Including Cases With Bone Graft Reconstruction. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2022;15:11795441221090344. doi: 10.1177/11795441221090344.
- Alt V., Franke J., Schnettler R. Local delivery of antibiotics in the surgical treatment of bone infections. *Techniq Orthop*. 2015;30(4):230-235. doi: 10.1097/BTO.0000000000000153.
- Itokazu M., Aoki T., Nonomura H., Nishimoto Y., Itoh Y. Antibiotic-loaded porous hydroxyapatite blocks for the treatment of osteomyelitis and postoperative infection. A preliminary report. *Bull Hosp Jt Dis*. 1998;57(3):125-129.
- Gallarate M., Chirio D., Chindamo G., Peira E., Sapino S. Osteomyelitis: Focus on Conventional Treatments and Innovative Drug Delivery Systems. *Curr Drug Deliv*. 2021;18(5):532-545. doi: 10.2174/1567201817666200915093224.
- Резник Л.Б., Стасенко И.В., Негров Д.А. Результаты применения различных видов имплантов при замещении остеомиелитических дефектов длинных костей в эксперименте. *Гений ортопедии*. 2016(4):81-87. Reznik L.B., Stasenko I.V., Negrov D.A. Results of using different types of implants for replacement of osteomyelitic defects of long bones in experiment. *Genij Ortopedii*. 2016;(4):81-87. (In Russian).
- Lawrie C.M., Kazarian G.S., Barrack T., Nunley R.M., Barrack R.L. Intra-articular administration of vancomycin and tobramycin during primary cementless total knee arthroplasty : determination of intra-articular and serum elution profiles. *Bone Joint J*. 2021;103-B(11):1702-1708. doi: 10.1302/0301-620X.103B11.BJJ-2020-2453.R1.
- Rudelli S., Uip D., Honda E., Lima A.L. One-stage revision of infected total hip arthroplasty with bone graft. *J Arthroplasty*. 2008;23(8):1165-1177. doi: 10.1016/j.arth.2007.08.010.
- Winkler H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *Int J Med Sci*. 2009;6(5):247-252. doi: 10.7150/ijms.6.247.
- Braem A., Kamarudin N.H.N., Bhaskar N., Hadzhieva Z., Mele A., Soulié J. et al. Biomaterial strategies to combat implant infections: new perspectives to old challenges. *Int Mater Rev*. 2023;68(8):1011-1049. doi: 10.1080/09506608.2023.2193784.
- Cao X., Sun K., Luo J., Chen A., Wan Q., Zhou H. et al. Enhancing Osteogenesis and Mechanical Properties through Scaffold Design in 3D Printed Bone Substitutes. *ACS Biomater Sci Eng*. 2025;11(2):710-729. doi: 10.1021/acsbomaterials.4c01661.
- Rodríguez-Merchán E.C. Bone Healing Materials in the Treatment of Recalcitrant Nonunions and Bone Defects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3352. doi: 10.3390/ijms23063352.
- Xue N., Ding X., Huang R., Jiang R., Huang H., Pan X. et al. Bone Tissue Engineering in the Treatment of Bone Defects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(7):879. doi: 10.3390/ph15070879.
- Хисамиева Д.Р., Шарафиев И.А., Агатиева Э.А., Никифоров А.А., Галимзянова Р.Ю., Ксембаев С.С. и др. Биорезорбируемые композиционные материалы для остеосинтеза: обзор современных исследований. *Вестник современной клинической медицины*. 2024;17(1):119-126. doi: 10.20969/VSKM.2024/17(1).119-126.
- Хисамиева Д.Р., Шарафиев И.А., Агатиева Э.А., Никифоров А.А., Галимзянова Р.Ю., Ксембаев С.С. et al. Bioresorbable composite materials for osteosynthesis: a review of modern research. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2024;17(1):119-126. (In Russian). doi: 10.20969/VSKM.2024/17(1).119-126.
- Афанасьев А.В., Божкова С.А., Артюх В.А., Лабутин Д.В., Ливенцов В.Н., Кочиш А.А. Применение синтетических заменителей костной ткани при одноступенчатом лечении пациентов с хроническим остеомиелитом. *Гений ортопедии*. 2021;27(2):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;27(2):232-236. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2021-27-2-232-236.
- He W., Wu Z., Wu Y., Cai Y., Cui Z., Yu B. et al. Construction of Antimicrobial Material-Loaded Porous Tricalcium Phosphate Beads for Treatment of Bone Infections. *ACS Appl Bio Mater*. 2021;4(8):6280-6293. doi: 10.1021/acsbm.1c00565.
- Roth K.E., Maier G.S., Schmidtman I., Eigner U., Hubner W.D., Peters F. et al. Release of Antibiotics Out of a Moldable Collagen-beta-Tricalciumphosphate-Composite Compared to Two Calcium Phosphate Granules. *Materials (Basel)*. 2019;12(24):4056. doi: 10.3390/ma12244056.
- Swain S.K., Gotman I., Unger R., Kirkpatrick C.J., Gutmanas E.Y. Microstructure, mechanical characteristics and cell compatibility of beta-tricalcium phosphate reinforced with biodegradable Fe-Mg metal phase. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2016;53:434-444. doi: 10.1016/j.jmbbm.2015.09.002.
- Winkler H., Haiden P. Allograft Bone as Antibiotic Carrier. *J Bone Jt Infect*. 2017;2(1):52-62. doi: 10.7150/jbji.17466.
- Schlickewei C.W., Yazar S., Rueger J.M. Eluting antibiotic bone graft substitutes for the treatment of osteomyelitis in long bones. A review: evidence for their use? *Orthop Res Rev*. 2014;71-79. doi: 10.2147/ORR.S44747.

23. Masters E.A., Ricciardi B.F., Bentley K.L.M., Moriarty T.F., Schwarz E.M., Muthukrishnan G. Skeletal infections: microbial pathogenesis, immunity and clinical management. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(7): 385-400. doi: 10.1038/s41579-022-00686-0.
24. Garcia-Moreno M., Jordan P.M., Günther K., Dau T., Fritzsche C., Vermes M. et al. Osteocytes serve as a reservoir for intracellular persisting *Staphylococcus aureus* due to the lack of defense mechanisms. *Front Microbiol.* 2022;13:937466. doi: 10.3389/fmicb.2022.937466.
25. Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А., Афанасьев А.В., Артюх В.А., Малафеев К.В. и др. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA. *Травматология и ортопедия России.* 2021;27(2):54-64. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64.
- Bozhkova S.A., Gordina E.M., Markov M.A., Afanasyev A.V., Artyukh V.A., Malafeev K.V. et al. The Effect of Vancomycin and Silver Combination on the Duration of Antibacterial Activity of Bone Cement and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilm Formation. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2021;27(2):54-64. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64.
26. Sanchez C.J. Jr., Shiels S.M., Tennent D.J., Hardy S.K., Murray C.K., Wenke J.C. Rifamycin Derivatives Are Effective Against Staphylococcal Biofilms In Vitro and Elutable From PMMA. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(9):2874-2884. doi: 10.1007/s11999-015-4300-3.
27. van Vugt T.A.G., Arts J.J., Geurts J.A.P. Antibiotic-Loaded Polymethylmethacrylate Beads and Spacers in Treatment of Orthopedic Infections and the Role of Biofilm Formation. *Front Microbiol.* 2019;10:1626. doi: 10.3389/fmicb.2019.01626.
28. Higashihira S., Simpson S.J., Arnold C.J., Deckard E.R., Meneghini R.M., Greenfield E.M. et al. Biofilm Formation is Durably Prevented on Pre-Fabricated Antibiotic Cement Spacers Compared to Cobalt Chrome and Polyethylene. *J Arthroplasty.* 2025;40(3):779-785. doi: 10.1016/j.arth.2024.08.046.
29. Paterson D.L. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control.* 2006; 34(5 Suppl 1):S20-28. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.238.
30. Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н. др. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России.* 2024;30(1):66-75. doi: 10.17816/2311-2905-16720.
- Kasimova A.R., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetzky A.N., Radaeva K.S., Rukina A.N. et al. Twelve-Year Dynamics of Leading Pathogens Spectrum Causing Orthopedic Infections: A Retrospective Study. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2024;30(1): 66-75. (In Russian). doi: 10.17816/2311-2905-16720.
31. Шипицына И., Осипова Е. Мониторинг ведущей грамположительной микрофлоры и ее антибиотикочувствительности у лиц с хроническим остеомиелитом за трехлетний период. *Гений ортопедии.* 2022;28(2):189-193. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-189-193.
- Shipitsyna I., Osipova E. Monitoring of the most common gram-positive microflora and its antibiotic sensitivity in persons with chronic osteomyelitis over a three-year period. *Genij Ortopedii.* 2022;28(2):189-193. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-189-193.
32. Gomes D., Pereira M., Bettencourt A.F. Osteomyelitis: an overview of antimicrobial therapy. *Braz J Pharm Sci.* 2013;49:13-27. doi: 10.1590/S1984-82502013000100003.
33. Urish K.L., Cassat J.E. *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery. *Infect Immun.* 2020;88(7):e00932-19. doi: 10.1128/IAI.00932-19.
34. Шипицына И.В., Осипова Е., Астахова О., Леончук Д. Мониторинг ведущих возбудителей остеомиелита и их антибиотикорезистентности. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2020;65(9):562-566.
- Shipitsyna I.V., Osipova E., Astashova O., Leonchuk D. Monitoring of leading pathogens of osteomyelitis and their antibiotic resistance. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2020;65(9):562-566. (In Russian).
35. Sofian Z.M., Abdullah J.M., Rahim A.A., Shafee S.S., Mustafa Z., Razak S.A. Cytotoxicity evaluation of vancomycin and its complex with beta-cyclodextrin on human glial cell line. *Pak J Pharm Sci.* 2012;25(4):831-837.
36. Kang D.G., Holekamp T.F., Wagner S.C., Lehman R.A. Jr. Intrasite vancomycin powder for the prevention of surgical site infection in spine surgery: a systematic literature review. *Spine J.* 2015; 15(4):762-770. doi: 10.1016/j.spinee.2015.01.030.
37. Ordikhani F., Tamjid E., Simchi A. Characterization and antibacterial performance of electrodeposited chitosan-vancomycin composite coatings for prevention of implant-associated infections. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014;41:240-248. doi: 10.1016/j.msec.2014.04.036.
38. Yu L., Fei Q., Lin J., Yang Y., Xu Y. The Osteogenic Effect of Local Delivery of Vancomycin and Tobramycin on Bone Marrow Stromal Cells. *Infect Drug Resist.* 2020;13:2083-2091. doi: 10.2147/IDR.S261767.
39. Xie J., Wang W., Fan X., Li H., Wang H., Liao R. et al. Masquelet technique: Effects of vancomycin concentration on quality of the induced membrane. *Injury.* 2022;53(3):868-877. doi: 10.1016/j.injury.2021.11.003.
40. Choukroun E., Parnot M., Surmenian J., Gruber R., Cohen N., Davido N. et al. Bone Formation and Maintenance in Oral Surgery: The Decisive Role of the Immune System – A Narrative Review of Mechanisms and Solutions. *Bioengineering.* 2024;11(2):191. doi: 10.3390/bioengineering11020191.
41. Hernigou P., Dubory A., Homma Y., Flouzat Lachaniette C.H., Chevallier N., Rouard H. Single-stage treatment of infected tibial non-unions and osteomyelitis with bone marrow granulocytes precursors protecting bone graft. *Int Orthop.* 2018; 42(10):2443-2450. doi: 10.1007/s00264-017-3687-8.
42. Luan Y.Y., Yin C.H., Yao Y.M. Update advances on C-reactive protein in COVID-19 and other viral infections. *Front Immunol.* 2021;12:720363. doi: 10.3389/fimmu.2021.720363.
43. Shetty S., Ethiraj P., Shanthappa A.H. C-reactive Protein Is a Diagnostic Tool for Postoperative Infection in Orthopaedics. *Cureus.* 2022;14(2):e22270. doi: 10.7759/cureus.22270.
44. Stanimirovic J., Radovanovic J., Banjac K., Obradovic M., Essack M., Zafirovic S. et al. Role of C-Reactive Protein in Diabetic Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2022;2022:3706508. doi: 10.1155/2022/3706508.

45. Wang X., Wu L., Zhang Y., Hou Z., Zheng L., Gu Z. Treatment of tibial traumatic osteomyelitis with negative pressure closure drainage combined with open bone grafting or bone migration and its effect on the levels of CRP, TNF-alpha and IL-6 in the serum. *Afr Health Sci.* 2023;23(3):481-485. doi: 10.4314/ahs.v23i3.55.
46. Drosos G.I., Kazakos K.I., Kouzoumpasis P., Verettas D.A. Safety and efficacy of commercially available demineralised bone matrix preparations: a critical review of clinical studies. *Injury.* 2007;38 Suppl 4:S13-21. doi: 10.1016/s0020-1383(08)70005-6.

Сведения об авторах

✉ Антипов Александр Павлович

Адрес: Россия, 195427, г. Санкт-Петербург,

ул. Академика Байкова, д. 8

<https://orcid.org/0000-0002-9004-5952>

e-mail: a-p-antipov@ya.ru

Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук, профессор

<http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Гордина Екатерина Михайловна — канд. мед. наук

<http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>

e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Афанасьев Александр Витальевич — канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-3097-7846>

e-mail: afanasyev1307@mail.ru

Гаджимагомедов Магомед Шамильевич

<https://orcid.org/0009-0001-6113-0277>

e-mail: orthopedist8805@yandex.ru

Authors' information

✉ Alexander P. Antipov

Address: 8, Akademika Baykova st., St. Petersburg,

195427, Russia

<https://orcid.org/0000-0002-9004-5952>

e-mail: a-p-antipov@ya.ru

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), Professor

<http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Ekaterina M. Gordina — Cand. Sci. (Med.)

<http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>

e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Alexander V. Afanasyev — Cand. Sci. (Med.)

<https://orcid.org/0000-0002-3097-7846>

e-mail: afanasyev1307@mail.ru

Magomed Sh. Gadzhimagomedov

<https://orcid.org/0009-0001-6113-0277>

e-mail: orthopedist8805@yandex.ru