



ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ОСТЕОМИЕЛИТА ДЛИННЫХ КОСТЕЙ

А.В. Цискарашвили, С.С. Родионова, С.П. Миронов,
Д.С. Горбатюк, А.Ю. Тараскин

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Национальный медицинский исследовательский Центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Введение. Хронический посттравматический остеомиелит — многогранная проблема современной травматологии и ортопедии, затрагивающая, помимо медицинских, социальные и экономические аспекты. При планировании лечения необходимо принимать во внимание метаболическое состояние костной ткани, так как воздействие инфекционного патогена выходит далеко за рамки «классического» литического процесса, различными путями нарушая баланс костеобразования и резорбции костной ткани. Исследование посвящено изучению динамики параметров, отражающих метаболизм костной ткани у пациентов, получавших комплексную терапию по поводу хронического посттравматического остеомиелита длинных костей конечностей.

Цель исследования. Изучить динамику метаболических нарушений костной ткани у пациентов с ортопедической инфекцией длинных костей и крупных суставов в условиях продолжающейся комплексной этиотропной и компенсаторной терапии на протяжении 6 мес., сроков консолидации костной ткани — на протяжении 2 лет с момента оперативного вмешательства.

Материалы и методы. Исследование — проспективное, наблюдательное, сравнительное, поисковое, с включением 138 пациентов с посттравматическим хроническим остеомиелитом длинных костей. Комплексная терапия включала сочетание хирургического лечения с проведением антибактериальной, противовоспалительной терапии и медикаментозной коррекцией выявленных нарушений метаболизма костной ткани. Изучены сроки консолидации костных дефектов после лечения и динамика показателей метаболизма костной ткани.

Результаты и обсуждение. Показано сходство сроков консолидации различных сегментов в условиях описанной терапии; определен временной период, соответствующий наиболее выраженной динамике изменения (коррекции) нарушений (3 мес. с начала лечения); показана эффективность метаболической терапии для случаев лечения костно-суставной инфекции, локализованной в различных анатомических сегментах конечностей. Результаты согласуются как с итогами предыдущего исследования, так и с описанными в литературе патофизиологическими аспектами метаболизма костной ткани.

Выводы. Сроки консолидации в условиях терапии метаболических нарушений в целом сходны; наибольшие изменения показателей метаболизма костной ткани регистрируются в течение 3 мес. после начала терапии. Схема метаболической терапии может рассматриваться как универсальная для всех сегментов.

Ключевые слова: хронический остеомиелит; замедленная консолидация; костно-суставная инфекция; метаболические нарушения костной ткани.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: не заявлен.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Цискарашвили А.В., Родионова С.С., Миронов С.П., Горбатюк Д.С., Тараскин А.Ю. Динамика метаболического состояния костной ткани при комплексном лечении хронического посттравматического остеомиелита длинных костей // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2020;27(4):53-64. doi: <https://doi.org/10.17816/vto52895>

DYNAMICS OF BONE TISSUE METABOLISM IN THE COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC POSTTRAUMATIC OSTEOMYELITIS OF LONG BONES

A.V. Tsiskarashvili, S.S. Rodionova, S.P. Mironov, D.S. Gorbatyuk, A.Yu. Taraskin

Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia

Introduction: Chronic post-traumatic osteomyelitis is a complex problem of modern traumatology and orthopedics, affecting, in addition to medical, social and economic aspects of healthcare. When planning treatment, it is necessary to take into account the metabolic state of the bone tissue, since the effect of an infectious pathogen goes far beyond the “classical” lytic process, disrupting the balance of bone formation and bone resorption in various ways. The study is devoted to the study of the dynamics of parameters reflecting the metabolism of bone tissue in patients receiving complex therapy for chronic post-traumatic osteomyelitis of long bones.

Aim: To study the dynamics of metabolic disorders of bone tissue in patients with orthopedic infection of long bones and large joints under conditions of ongoing complex etiotropic and compensatory therapy for 6 months, the timing of bone tissue consolidation — within 2 years from the moment of surgery.

Materials and methods: The study was prospective, observational, comparative, exploratory, involving 138 patients with post-traumatic chronic osteomyelitis of the long bones. Complex therapy included a combination of surgical treatment with antibacterial, anti-inflammatory therapy and drug correction of the revealed disorders of bone metabolism. The timing of the consolidation of bone defects after treatment and the dynamics of indicators of bone metabolism were studied.

Results: The similarity of the periods of consolidation of different segments in the conditions of the described therapy was shown; the time period corresponding to the most pronounced dynamics of changes (correction) of violations was determined (3 months from the beginning of treatment); shows the effectiveness of metabolic therapy for the treatment of osteoarticular infections in various anatomical segments of the extremities. The results corresponds both to the results of the previous study and to the pathophysiological aspects of bone metabolism described in the literature.

Conclusion: the timing of consolidation in the treatment of metabolic disorders is generally similar; the greatest changes in the parameters of bone metabolism are recorded within 3 months after the start of therapy. Also, the metabolic therapy regimen can be considered as universal for all segments.

Key words: chronic osteomyelitis; delayed consolidation; osteoarticular infection; metabolic disorders of bone tissue.

Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

Funding: n/a.

TO CITE THIS ARTICLE: Tsiskarashvili AV, Rodionova SS, Mironov SP, Gorbatyuk DS, Taraskin AYu. Dynamics of bone tissue metabolism in the complex treatment of chronic posttraumatic osteomyelitis of long bones. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2020;27(4):53-64. doi: <https://doi.org/10.17816/vto52895>

ВВЕДЕНИЕ

Ортопедическая (костно-суставная) инфекция и хронический посттравматический остеомиелит, как ее нозологическая форма, — многогранная проблема современной медицины с точки зрения как патофизиологии, так и особенностей лечения. При планировании достаточно сложного и длительного лечебного процесса нельзя обойти стороной такой важный аспект, как вызванные хроническим остеомиелитом метаболические нарушения костной ткани [1, 2].

Существующие методики лечения и их комбинации (хирургическая санация, этиотропная антибактериальная и противовоспалительная терапия) оказываются недостаточными для успешного лечения пациентов, несмотря на доказанную и общепринятую пользу данных мероприятий, по причине недооценки фактора метаболического состояния костной ткани. Инфекционный патоген может оказывать различные виды воздействия на костную ткань, прежде всего подавление функции остеобластов и активацию остеокластов по различным биохимическим путям [1–3]. Коррекция метаболических нарушений костной ткани в этих случаях является важным дополнением к лечебному процессу [4], учитывая, что проблема лечения ортопедической инфекции в целом далека от своего решения.

О необходимости дальнейших исследований говорят следующие показатели:

- переломы, не осложненные ортопедической инфекцией, консолидируются в среднем на 4–6 мес. быстрее, чем осложненные [5–7]. Рецидивы воспалительного процесса после хирургического

вмешательства наблюдаются у 15–30 % пациентов, несмотря на антибактериальную терапию [8];

- открытые переломы длинных костей осложняются инфекцией приблизительно в 25 % случаев даже при адекватном лечении, для огнестрельных переломов данное значение колеблется от 5,3 до 27 %, для «асептических» операций эндопротезирования и остеосинтеза — 1–17 % [9]. Некоторые авторы приводят значения 21–46,2 % для открытых переломов длинных костей и 7,6–13,2 % — для открытых репозиций закрытых переломов [10];
- частота инвалидизации пациентов после перенесенного хронического посттравматического остеомиелита длинных костей по имеющимся данным составляет 50–90 % [11], что позволяет говорить о недостаточной эффективности проводимого лечения.

Столь высокая частота инвалидизации переводит проблему ортопедической инфекции из преимущественно медицинской также и в социально-экономическую плоскость, фактически необратимо или на долгое время выводя большинство пострадавших из сферы экономически эффективного труда.

Генез метаболических нарушений костной ткани при костно-суставной инфекции многогранен и объясняется следующими основными причинами:

- гибель остеобластов и нарушение их пролиферации в ходе инфекционного процесса [2];
- активизация остеокластов и остеокластогенеза различными путями [12–17], в том числе с задействованием MAPK-сигнального каскада [18] и сигнального пути NF-κB [19], вследствие чего повышается резорбция костной ткани;

- извращение иммунного ответа путем развития гиперергической реакции в зоне инфекционного очага, усиление разрушения матрикса, в том числе по механизмам развития оксидативного стресса [20–22] и гиперпродукции матриксных металлопротеаз [23, 24];
- «прицельное» воздействие антигенов и других биохимических факторов возбудителей ортопедической инфекции [25] во многом определяет развитие указанных выше процессов и является их этиологической причиной. Классическим примером подобного воздействия служит инвазия золотистого стафилококка [1–3], [26] — одного из наиболее изученных бактериальных патогенов.

Заслуживает внимания тот факт, что, согласно литературным данным, после хирургической санации очага сохраняется активированное патогеном разнонаправленное действие на механизмы ремоделирования: угнетение остеобластогенеза и усиление остеокластогенеза. Дополнительное усиление резорбции костной ткани в условиях заведомого снижения бактериальной нагрузки на костную ткань показано ранее [27]. Таким образом, коррекция нарушений метаболизма на различных уровнях (в том числе путем воздействия на клеточное звено — остеокласты и остеобласты) остается актуальной даже в условиях корректной хирургической санации. Одной из «отправных точек» исследования мы считаем определение точного характера существующих нарушений, попытка оценки которых представлена в настоящей работе.

Результаты, полученные в нашем предыдущем исследовании [4], свидетельствуют, что медикаментозная коррекция метаболических нарушений костной ткани, проводимая комплексно с «классическими» методами лечения, сокращает срок консолидации по сравнению с пациентами группы контроля. Статистически значимые различия были обнаружены в сроках сращения всех исследуемых локализаций — плечевой, большеберцовой и бедренной костей. Следовательно, можно говорить о важности данного научного направления и необходимости его дальнейшего изучения. Развивая данную идею, мы приняли решение проследить дальнейшую динамику изменений метаболических показателей у наших пациентов и расширить анатомический охват, изучив сроки формирования анкилоза после артрореза коленного и голеностопного суставов в условиях продолжающейся остеотропной терапии.

Уровень доказательности исследования: III.

Цель: изучить динамику метаболических нарушений костной ткани у пациентов с ортопедической инфекцией длинных костей и крупных суставов в условиях продолжающейся комплексной этиотропной и компенсаторной терапии на протяжении 6 мес., а также сроков консолидации на протяжении 2 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование — ретроспективное, проведено как поисковое на основе данных 138 взрослых

(18 лет и старше) пациентов с посттравматическим хроническим остеомиелитом длинных костей конечностей. Все пациенты находились на лечении в отделении последствий травм и гнойных осложнений ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» МЗ РФ в период с 2017 по 2020 г.

Критерии включения пациентов в исследование:

- обращение за медицинской помощью по поводу костно-суставной инфекции длинных костей (плечевой, костей предплечья, бедренной, большеберцовой) либо костей, составляющих крупные суставы нижней конечности (коленный, голеностопный), нозологически определяемой как хронический остеомиелит указанных костей;
- полное нарушение целостности кости в области патологического очага;
- заключение лабораторного обследования на наличие нарушений метаболизма костной ткани;
- хирургическое лечение (санация очага костно-суставной инфекции и чрескостный остеосинтез аппаратом внешней фиксации).

Критерии исключения:

- иная основная нозология (в том числе асептическая) либо хронический остеомиелит иных сегментов (не включающих длинные кости скелета);
- неполное нарушение целостности кости в области патологического очага;
- наличие противопоказаний к описанному оперативному лечению;
- отсутствие результатов лабораторного обследования на наличие нарушений метаболизма костной ткани и/или низкая комплаентность к проводимой терапии данных нарушений.

Распределение пациентов по полу и возрасту было следующим: женщины — 57 (41,3 %), мужчины — 81 (58,7 %). Средний возраст составил $49,667 \pm 14,5468$ года (минимум — 21 год, максимум — 86 лет). Преобладающим диагнозом был ложный сустав, осложненный хроническим остеомиелитом — 73 (52,9 % общего числа) пациентов. Остальные нозологические формы, представленные в данном исследовании, распределились следующим образом: консолидирующийся перелом, осложненный хроническим остеомиелитом, — у 24 (17,4 %); хронический посттравматический остеомиелит костей, образующих голеностопный и коленный суставы, — у 16 (11,6 %) и 19 (13,8 %) соответственно; открытый перелом, осложненный хроническим остеомиелитом, — у 6 (4,3 %) пациентов.

У исследованных пациентов выявлено от 1 до 6 сопутствующих патологий, среди которых только одно заболевание диагностировано у 31 (22,5 %) пациента. При рассмотрении изолированно по группам наиболее встречаемые: патология сердечно-сосудистой системы — 75 наблюдений (54,3 %); следом идут заболевания желудочно-кишечного тракта — 65 (47,1 %); эндокринной системы — 23 (16,7 %); болезни крови — 22 (16,0 %); заболевания мочевыделительной системы — 21 (15,2 %); органов дыхания — 20 (14,5 %); вирусные гепатиты — 14 (10,1%); системные заболевания — 10 (7,2 %);

ЛОП-патология — 9 (6,5 %); онкология — 6 (4,3 %); аллергические — 3 (2,2 %); дерматовенерологические заболевания — 1 (0,73 %). Сопутствующих заболеваний не отмечено у 17 пациентов (12,3 %).

Всем пациентам проводили хирургическую санацию воспалительного очага (в случае поражения костей, образующих коленный и голеностопный суставы, выполнялся артродез) с дальнейшим лечением методом чрескостного остеосинтеза. Были использованы компоновки аппаратов как стержневые (плечевая, бедренная кость), так и спице-стержневые (остальные сегменты), с учетом биомеханической концепции фиксации отломков [28, 29]. Объем резекции составлял: для плечевой кости и костей предплечья — до 4 см, для бедренной и большеберцовой костей — от 2 до 12 см.

В послеоперационном периоде этиотропная, противовоспалительная и антибактериальная терапия назначалась согласно данным микробиологического исследования (видовой состав, чувствительность к антибиотикам. Биологический материал получали как из свищевого отделяемого, так и интраоперационно). Антибиотикотерапию проводили в течение 1–3 нед.

Критериями купирования остеомиелитического процесса были нормализация лейкоцитарной формулы и лейкоцитоза, отсутствие признаков воспаления в зоне оперативного вмешательства, рентгенологические признаки начала консолидации костной ткани, в частности формирования костной мозоли.

Первичную оценку метаболических нарушений костной ткани проводили не ранее 1–2 нед. перед хирургическим вмешательством, она включала исследование общего содержания кальция крови (Ca), ионизированного кальция (Ca^{++}), фосфора крови (P), паратгормона (ПТГ), транспортной формы D гормона [$25(OH)D_3$], щелочной фосфатазы (ЩФ), остеокальцина, маркеров резорбции: С-концевой телопептид коллагена I типа (V-cross-laps) и соотношение дезоксипиридинолин (ДПД)/креатинин в моче. По результатам выявленных отклонений в послеоперационном периоде индивидуально проводили коррекцию нарушений метаболизма костной ткани. Терапия метаболических нарушений включала в себя следующие основные группы препаратов, доза которых могла корректироваться в соответствии с динамикой показателей нарушения гомеостаза кальция и ремоделирования костной ткани [30]:

- 1) препараты кальция (карбонат кальция, оссеин-гидроксиапатитный комплекс) — от 500 до 1500 мг/сут;
- 2) активный метаболит витамина D (альфакальцидол), назначаемый с целью коррекции как D-недостаточности, так и вторичного гиперпаратиреоза. Дозировка препарата колебалась в зависимости от исходного уровня кальция крови от 0,5 до 1 мкг/сут;
- 3) антирезорбтивная терапия бисфосфонатами [ибандроновая кислота в дозе 3 мг / 3 мл один раз в 3 мес., либо золендроновая кислота 5 мг 1 раз в год (в период, соответствующий времени

исследования, назначалась один раз на сроке в 3 мес. после вмешательства)]. Данный препарат назначался off-label по согласованию с врачебной комиссией; основанием для назначения были высокие уровни beta-cross-laps и соотношения ДПД/креатинин, свидетельствующие о повышенной резорбции костной ткани и требующие терапии бисфосфонатами.

Динамика исследуемых показателей метаболизма костной ткани оценивалась на протяжении 6 мес. в 6 группах пациентов, которые были сформированы согласно анатомической локализации остеомиелита (плечевая кость, кости предплечья, бедренная кость, большеберцовая кость, коленный сустав, голеностопный сустав). Срок в 6 мес. был выбран по причине резкого снижения комплаентности пациентов после данного времени. Снижение комплаентности проявлялось как низкая явка на контрольные осмотры на сроках 9, 12 мес. после вмешательства и далее, за исключением обращения для демонтажа аппарата. Данный факт не позволил получить для более поздних обращений достоверные статистические данные о динамике показателей метаболизма костной ткани, хотя регистрация сроков консолидации костной ткани оказалась возможной в сроки до 2 лет.

В качестве хронологических «опорных точек» для контрольных осмотров пациента (и, соответственно, регистрации результатов лабораторных исследований) были установлены следующие сроки:

- 1-й прием — не ранее 1 нед. до оперативного вмешательства; исследование метаболического состояния костной ткани являлось частью предоперационного обследования;
- 2-й прием — на сроке 3 мес. после вмешательства;
- 3-й прием — на сроке 6 мес. после вмешательства.

Исследование изначально планировалось как поисковое, в качестве нулевой гипотезы выступало отсутствие статистически значимых различий между показателями метаболического состояния костной ткани в различные сроки, а также различий между сроками консолидации различных сегментов (в рамках дополнительной задачи исследования). Изучаемыми параметрами являлись:

- сроки консолидации с момента операции;
- значения уровней параметров метаболизма костной ткани в различные сроки (при 1, 2 и 3-м осмотрах). К изучаемым параметрам относились: содержание кальция крови; ионизированного кальция крови; фосфатов крови; щелочной фосфатазы; С-концевых телопептидов коллагена I типа (V-cross-laps), остеокальцина, паратиреоидных гормонов, транспортной формы гормона D [$25(OH)D_3$], концентрация и абсолютные значения кальция и фосфатов суточной мочи, соотношение ДПД/креатинин;
- наличие различий между данными 1, 2 и 3-го осмотров.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Для всех данных представлена описательная статистика; различия в сроках консо-

лидации для различных анатомических сегментов определены при помощи *U*-критерия Манна–Уитни. Различия между значениями лабораторных параметров при последовательных осмотрах определены с помощью *W*-критерия Уилкоксона. Поиск различий в параметрах (с учетом всех локализаций) проведен при помощи *H*-критерия Краскелла–Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одна из целей исследования — сравнение сроков консолидации костей различной локализации. Точные данные о сроках консолидации для различных сегментов, полученные с помощью методов описательной статистики, представлены в табл. 1. Видно, что наибольшим средним сроком консолидации характеризовались артродезировавшийся коленный сустав (322 дня) и бедренная кость (293 дня), а наименьшим — плечевая кость (210,57 дня), что, очевидно, связано с анатомическими размерами костных структур данных сегментов.

Сроки консолидации для различных сегментов. На основании полученных данных (табл. 2) возможно заключить, что в условиях терапии (кор-

рекции) метаболических нарушений костной ткани, проводимой в послеоперационном периоде по одной схеме, статистически значимые различия между сегментами не обнаружены (во всех случаях $p > 0,05$). Тем не менее значимость различий между сроками консолидации для бедренной и большеберцовой костей близка к пороговому значению ($p = 0,06$ при пороговой $p = 0,05$). На данном этапе, таким образом, различия не могут быть доказаны, однако потенциально они могут быть подтверждены при увеличении выборки пациентов. В случае их подтверждения данные различия могут быть объяснены неодинаковым воздействием механических сил (как гравитационных, так и создаваемых окружающими мышечными массивами), воздействующих на данные сегменты, и способствующих оптимальной консолидации а также различными анатомическими размерами указанных костей, что требует большего времени на полноценную консолидацию бедренной кости. Согласно исследованиям [31–34] известно, что условия механической нагрузки значительно влияют на процесс консолидации переломов и минеральную плотность костной ткани (в условиях частичной гравитационной разгрузки наблюдается

Таблица 1 / Table 1

Длительность консолидации при лечении методом чрескостного остеосинтеза при различных локализациях патологического процесса

Duration of bone tissue consolidation for different anatomical segments

Сегмент	Количество пациентов	Длительность консолидации костных отломков, сут			
		минимум	максимум	среднее значение	стандартная ошибка отклонения
Плечевая кость	10	60	434	210,5714	116,66456
Кости предплечья	5	168	281	224,5000	79,90307
Бедренная кость	36	112	621	293,0000	120,75708
Большеберцовая кость	52	58	413	233,5484	88,17439
Коленный сустав	16	252	518	322,0000	89,86935
Голеностопный сустав	19	54	377	256,7273	99,83195

Таблица 2 / Table 2

Сравнение сроков консолидации (с момента операции до консолидации) для различных сегментов: результаты статистического сравнения с использованием *U*-критерия Манна–Уитни

Duration of bone tissue consolidation in different anatomical segments: results of statistical comparison using Mann-Whitney U-test

Локализация	Плечевая кость	Кости предплечья	Бедренная кость	Большеберцовая кость	Коленный сустав	Голеностопный сустав
Плечевая кость	—	0,667	0,131	0,460		
Кости предплечья	0,667	—	0,480	0,909		
Бедренная кость	0,131	0,480	—	0,060		
Большеберцовая кость	0,460	0,909	0,060	—		
Коленный сустав					—	0,503
Голеностопный сустав					0,503	—

Примечание. Сроки для костей и артродезировавшихся суставов сравнивались отдельно. Коррекция метаболических нарушений проводилась во всех случаях по одной схеме.

снижение скорости дифференциации остеобластов и повышение активности остеокластов).

Различия в измеряемых параметрах между всеми локализациями. Согласно полученным данным (табл. 3), статистически значимых различий между всеми 6 рассматриваемыми локализациями по перечисленным параметрам не обнаружено, за исключением возраста пациентов ($p = 0,049$), что предположительно является статистическим артефактом. Соответственно, возможно заключить, что процессы восстановления (нормализации) метаболического состояния костной ткани при различных локализациях имеют в целом сходную динамику. Следовательно, не предполагается потребность в специфических схемах терапии для какого-либо сегмента.

Тем не менее стоит обратить внимание на параметры, статистическая значимость различий которых сравнительно близка к 0,05: сроки консолидации ($p = 0,078$), показатели кальция крови на 2-м приеме ($p = 0,059$), соотношение ДПИД/креатинин до вмешательства (на 1-м приеме) ($p = 0,09$). Несмотря на то что на данном этапе статистическая значимость различий не доказана, она может быть потенциально подтверждена при увеличении вы-

борки пациентов. В случае такого доказательства возможно будет говорить:

- в отношении сроков консолидации — о существовании различий между сегментами даже в условиях терапии метаболических нарушений, что предположительно объясняется различными размерами рассматриваемых костей и различиями в механических силах, воздействующих на них в процессе консолидации, а также особенностями локального кровоснабжения;
- в отношении содержания кальция крови (Ca), измеряемого на 2-м приеме — о различиях в метаболических потребностях в кальции в ходе восстановления костей различных сегментов на сроках в 3 мес., что потребует увеличения дозировки кальция и 25(OH)D₃ в ранние сроки терапии;
- в отношении соотношения ДПИД/креатинин на 1-м приеме — о значительной вариабельности данного параметра в зависимости от локализации (без терапии метаболических нарушений или до ее начала), что может объясняться различным объемом поражения для различных рассматриваемых костей.

Различия в значениях лабораторных показателей в определенные сроки наблюдения. На основании по-

Таблица 3 / Table 3

Различия параметров в зависимости от сегмента, в котором локализован патологический процесс (критерий Краскелла–Уоллиса)

Differences in parameters' values between all anatomical segments (results of statistical analysis using Kruskal-Wallis H-test)

Параметр	Асимптотическая значимость (p)		
Возраст	0,049		
Сроки консолидации	<u>0,078</u>		
№ осмотра	1	2	3
Кальций крови	0,304	<u>0,059</u>	0,692
Кальций ионизированный	0,467	0,917	0,129
Фосфаты крови	0,560	0,643	0,317
Щелочная фосфатаза	0,278	0,245	0,655
Beta cross laps	0,168	0,245	0,180
Остеокальцин	0,868	0,165	0,317
Паратгормон	0,555	0,480	0,317
25(OH)D ₃	0,374	0,643	>0,999
Ca сут. мочи, концентрация	0,785	0,814	—*
Ca сут. мочи, абсолютные значения	0,166	0,148	0,390
Фосфаты мочи, концентрация	0,751	0,480	—*
Фосфаты мочи, абсолютные значения	0,370	0,439	>0,999
Соотношение ДПИД-креатинин	<u>0,090</u>	0,393	0,721

* Критерий Краскелла–Уоллиса не может быть вычислен с достаточной точностью из-за малого количества наблюдений.

Примечание. Отсутствие значимых ($p < 0,05$) различий в большинстве параметров дает основания не планировать специфические схемы терапии для различных сегментов. Таким образом, единая схема терапии достаточна для всех сегментов. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) выделены полужирным шрифтом, перспективные для изучения ($0,05 < p < 0,1$) — подчеркнутым.

лученных данных (табл. 4) возможно сделать заключение, что статистической значимостью ($p < 0,05$) обладают различия между следующими параметрами:

- уровень паратиреоидного гормона на 1-м и 2-м осмотрах ($p = 0,018$); тенденция к снижению;
- уровень фосфатов суточной мочи на 1-м и 2-м осмотрах ($p = 0,046$); тенденция к снижению;
- соотношение ДПИД/креатинин на 1-м и 2-м ($p = 0,013$), а также на 1-м и 3-м осмотрах ($p = 0,012$); тенденция к снижению.

Паратиреоидный гормон играет значительную роль в регулировании гемостаза костной ткани.

Один из наиболее важных механизмов — стимулирование остеобластогенеза [35]. Выраженное снижение уровня паратиреоидного гормона в сроки 6 мес. после вмешательства можно объяснить нормализацией (приближением к физиологичной норме) интенсивности процессов ремоделирования костной ткани («уравновешиванием» костеобразования и резорбции), что можно расценивать как благоприятный признак. Возможно предположить, что после снижения (регистрируемого на 2-м осмотре в сравнении с 1-м) уровень паратиреоидного гормона остается в целом стабильным и бли-

Таблица 4 / Table 4

Значения лабораторных параметров, отражающих метаболизм костной ткани, и статистическая значимость между данными при последовательных осмотрах

Values of biochemical parameters representing bone tissue metabolism and statistical difference between data acquired at consecutive (1st, 2nd, 3rd) examinations (statistical difference is measured using Wilcoxon W-test)

№ осмотра	Мин.	Макс.	Среднее значение	Стандартное отклонение	p (критерий Уилкоксона)	Единица измерения
Общий кальций крови						
1	1,00	2,98	2,4246	0,18725	0,799	ммоль/л
2	2,15	2,57	2,4397	0,11055	0,889	
3	2,26	2,66	2,4207	0,12670	<u>0,069</u>	
Кальций ионизированный						
1	0,96	2,20	1,2192	0,13357	0,638	ммоль/л
2	1,11	1,38	1,2014	0,6040	0,420	
3	1,08	1,33	1,1850	,07198	0,172	
Фосфаты крови						
1	0,72	1,62	1,2102	0,18700	0,462	ммоль/л
2	1,03	1,39	1,2217	,13393	0,563	
3	0,94	1,06	1,02354	,08741	0,180	
Щелочная фосфатаза						
1	50,00	373,00	122,8150	62,12315	0,237	Ед/л
2	90,00	1111,00	256,1429	377,60978	0,655	
3	0,00	181,00	116,5000	79,78513	<u>0,066</u>	
С-концевые телопептиды коллагена I типа (β-Cross-Laps)						
1	0,14	13,10	0,7675	1,14826	0,461	нг/мл
2	0,18	0,99	0,6400	0,30056	0,317	
3	0,23	0,66	0,4595	0,22136	<u>0,068</u>	
Остеокальцин						
1	1,99	149,10	22,4734	15,94632	0,500	нг/мл
2	12,00	39,00	26,50	9,77241	0,417	
3	14,00	38,00	26,28	17,01128	0,180	
Паратиреоидный гормон						
1	0,92	271,90	18,8309	31,33648	0,018	пмоль/л
2	1,01	4,15	2,6771	0,99011	0,343	
3	0,64	5,98	3,3095	3,77666	0,655	

№ осмотра	Мин.	Макс.	Среднее значение	Стандартное отклонение	p (критерий Уилкоксона)	Единица измерения
25(OH)D₃						
1	5,50	89,23	17,3638	11,48586	0,138	нг/мл
2	5,00	33,00	17,1333	10,62952	0,486	
3	10,00	15,00	11,34	1,318	0,655	
Кальций суточной мочи (концентрация)						
1	0,90	6,34	3,7000	1,58384	>0,999	ммоль/л
2	1,40	3,60	2,4833	0,81588	0,655	
3	1,60	2,90	2,2500	0,91924	—*	
Кальций суточной мочи (абсолютные значения)						
1	0,17	21,53	4,7155	2,93058	0,841	ммоль/сут
2	1,86	9,80	5,3388	2,43437	0,656	
3	0,61	10,30	4,9817	2,61583	0,347	
Фосфаты суточной мочи (концентрация)						
1	7,50	42,45	23,2405	9,84939	0,285	ммоль/л
2	7,00	17,10	12,7800	4,40477	0,655	
3	8,90	14,60	11,7500	4,03051	—*	
Фосфаты суточной мочи (абсолютные значения)						
1	0,52	81,00	28,2589	12,73951	0,046	ммоль/сут
2	12,70	30,20	23,1714	6,53751	0,655	
3	21,50	36,40	30,9333	8,20386	0,285	
Соотношение ДПИД/креатинин						
1	2,20	101,00	12,2123	10,27345	0,013	нМ ДПИД / мМ креатинина
2	3,50	17,50	8,9367	3,73415	0,345	
3	3,90	11,45	8,3550	2,42035	0,012	

* Вычисление значимости по критерию Уилкоксона с достаточной точностью невозможно.

Примечание. Интерпретация статистически значимых ($p < 0,05$) различий — см. объяснение в тексте. Сравнение проводится между последовательными осмотрами (1-й и 2-й — верхнее поле, 2-й и 3-й — среднее поле, 1-й и 3-й — нижнее поле). Имеющие статистическую значимость различия выделены полужирным шрифтом, перспективные для изучения ($0,05 < p < 0,1$) — подчеркнутым.

же к физиологической норме. Также свой «вклад» в нормализацию его уровня вносит компенсация D-дефицита за счет терапии альфакальцидолом, что снижает выраженность вторичного гиперпаратиреоза [36–39].

Снижение выделения фосфатов с мочой может быть объяснено снижением интенсивности разрушения костной ткани (в том числе при «уравновешивании» костеобразования и костной резорбции). Объяснить такое снижение «повышением расхода» фосфатов при усилении образования костной ткани затруднительно, так как уровни остеокальцина — маркера костеобразования — в рассматриваемые периоды сходные (табл. 4). При этом статистически значимые различия присутствуют между данными 1-го и 2-го осмотра, что может указывать на благоприятную динамику именно в этот период,

в дальнейшем уровень выделения фосфатов с мочой становится сравнительно стабильным.

Как известно, ДПИД утренней мочи и производный от него параметр — соотношение ДПИД/креатинин — индикатор интенсивности резорбции как за счет активности остеокластов, так и действия матриксных металлопротеиназ [23, 24, 40]. Наличие статистически значимых различий [между 1-м и 2-м осмотром ($p = 0,013$) и 1-м и 3-м ($p = 0,012$)], но отсутствие статистически значимых различий между 2-м и 3-м ($p = 0,345$) позволяют сделать вывод, что наиболее выраженная динамика (снижение) данного показателя происходит в период между 1-м и 2-м осмотрами, затем данный показатель удерживается на сравнительно стабильном уровне. Так, согласно данным (табл. 4), в указанный период происходит снижение среднего соотношения ДПИД/креати-

нин с 12,212 до 8,937 нмоль ДПИД/ммоль креатинина, что соответствует приблизительно снижению на 26,8% в сравнении с исходным уровнем. Указанные данные свидетельствуют об успешном ингибировании резорбтивного звена костеобразования, которому свойственна гиперфункция в условиях костно-суставной инфекции.

Отдельно можно выделить параметры, различия между которыми не носят статистической значимости, но данная значимость может быть потенциально доказана при увеличении выборки пациентов, так как значимость различий близка к 0,05:

- 1) уровень щелочной фосфатазы по данным 1-го и 3-го осмотров ($p = 0,066$); тенденция к снижению;
- 2) содержание С-концевых телопептидов коллагена I типа (β -Cross-Laps) по данным 1-го и 3-го осмотров ($p = 0,068$); тенденция к снижению;

В случае подтверждения статистической значимости указанных тезисов в дальнейшем возможно будет говорить о:

- 1) снижении резорбции костной ткани, наиболее заметным лабораторным проявлением которой является снижение концентрации С-концевых телопептидов коллагена I типа (β -Cross-Laps);
- 2) снижении компенсаторно повышенного костеобразования, на что будет указывать снижение уровня костной щелочной фосфатазы.

Преимущество исследований. Как указывалось выше, данное исследование — это продолжение и развитие нашей первой работы [4]. С учетом накопления и добавления новых данных, новых наблюдений, а также расширения охвата анатомических сегментов, вошедших в исследование, крайне целесообразно сопоставить полученные результаты.

В предыдущей работе [4] нами были получены следующие основные выводы и результаты:

1. Сроки консолидации в основной и контрольной группах после операции (в условиях чрескостного остеосинтеза) имеют статистическую достоверность различий для всех рассматриваемых сегментов: плечевой кости ($p = 0,041$), бедренной кости ($p = 0,009$), большеберцовой кости ($p = 0,041$).

В основной группе, получавшей медикаментозную терапию метаболических нарушений и прошедшей соответствующее обследование, выявлены статистически значимые изменения на сроке 0 мес. (до начала лечения) и сроке 3 мес. лечения для следующих показателей: остеокальцин ($p = 0,043$), паратиреоидный гормон ($p = 0,043$), соотношение ДПИД/креатинин ($p = 0,041$).

Необходимо отметить, что в основной группе, прошедшей соответствующее обследование, присутствовали определенные исходные изменения ряда биохимических маркеров и показателей, отличавшихся от физиологической нормы по различным причинам:

- повышение уровня щелочной фосфатазы ($123,45 \pm 65,67$ при $N = 53-128$ Ед/л);
- повышение уровня β -Cross-Laps ($0,63271 \pm 0,267$ при $N < 0,704$ нг/мл);

- повышение соотношения ДПИД/креатинин ($11,6367 \pm 6,445$ при $N = 2,3-5,4$ у мужчин и $3,0-7,4$ у женщин).

Подобные изменения свидетельствуют об усилении ремоделирования костной ткани, сходном с изменениями при высокооборотном типе остеопороза. Также в когорте пациентов был обнаружен низкий уровень витамина $25(\text{OH})\text{D}_3$ ($17,79 \pm 10,223$ нг/мл, при $N = 30-100$), однако он может быть объяснен климатическими факторами (проживанием пациентов в средней полосе России [41]) и отсутствием официальной программы обогащения продуктов питания витамином D, за исключением продуктов детского питания [42]. Предположить связь данного показателя с течением ортопедической инфекции достаточно сложно. Тем не менее столь низкий уровень данного витамина целесообразно расценивать как весомый негативный фоновый фактор, который может усугублять течение патологического процесса.

В рамках настоящей работы данные были уточнены путем добавления новых пациентов как с прежними, так и с новыми локализациями патологического процесса, а также добавления результатов пролонгирования исследования (результаты 3-го обследования). Обнаружены следующие заслуживающие внимания особенности (данные из табл. № 4):

- содержание общего кальция крови, ионизированного кальция крови, фосфатов крови в целом соответствовало норме на всех этапах наблюдения (N соответственно 2,10–2,55, 1,03–1,23, 0,78–1,42 ммоль/л);
- по данным всех осмотров, за исключением 3-го (на сроке 6 мес.), зарегистрировано выраженное повышение средних значений уровня щелочной фосфатазы (1-й прием, 0 мес. — 122,3 Ед/л; 2-й прием, 3 мес. — 256,13 Ед/л, при норме 53–128 Ед/л). Таким образом, повышение уровня щелочной фосфатазы сохраняется, как и по результатам предыдущей работы. Такие «экстремальные» значения можно объяснить компенсаторным усилением костеобразования после своеобразного «снятия ограничения» со стороны ингибируемых терапией остеокластов, при этом к 6 мес. (3-й осмотр) данный показатель входит в диапазон физиологических значений;
- уровень С-концевых телопептидов (β -Cross-Laps) снижается ко 2-му осмотру (с 0,768 до 0,64 нг/мл) и к 3-му достигает среднего значения 0,46 нг/мл, при норме 0,704 нг/л и менее;
- в отличие от данных предыдущей работы не подтверждено повышение уровня остеокальцина (1-й осмотр — 22,5 нг/мл, 2-й — 26,5, 3-й — 26,0 нг/мл, при норме 46 нг/мл и менее);
- наблюдается 7-кратное снижение уровня паратиреоидного гормона (с 18,83 пмоль/л на 1-м осмотре до 2,67 пмоль/л на 2-м), что согласуется с результатами первого исследования;
- уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в целом соответствует результатам предыдущего исследования, оставаясь ниже нормы ($N = 30-100$ Нг/мл) на всех

сроках исследования. Однако с учетом получения пациентами активного метаболита гормона D в будущем, возможно, потребуется пересмотр схемы лечения в сторону увеличения его дозировки;

- выделение кальция и фосфатов суточной мочи на всех сроках остается, аналогично предыдущим результатам, в границах нормы (2,5–7,0 и 12,9–42,0 ммоль/сут соответственно);
- выявлено падение соотношения ДПИД/креатинин со временем (1-й осмотр — 12,21 нМ ДПИД / мМ креатинина, 2-й — 8,94, 3-й — 8,36 при норме 2,3–5,4), что говорит об ослаблении резорбции и в целом согласуется с результатами предыдущего исследования.

Несмотря на превышение нормы на всех сроках, данный показатель имеет благоприятную динамику.

Дальнейшими направлениями научного развития, по нашему мнению, являются:

1. Повышение приверженности пациентов лечению, в особенности в отдаленные сроки, что позволит вовлекать в исследование больше пациентов и, таким образом, повышать точность статистического анализа.
2. Максимальное увеличение периода наблюдения (follow-up).

Соотнесение полученных данных с литературными в настоящий момент затруднительно, так как информация по характеру метаболических нарушений костной ткани при хроническом посттравматическом остеомиелите в литературе крайне недостаточна. Акцент в наиболее передовых публикациях [19, 43–46] делается, прежде всего, на особенности ауто- и паракринной регуляции клеток костной ткани, биохимию внутриклеточных сигнальных каскадов и экспрессию тех или иных генов и их продуктов, включая цитокины. Однако проблема коррекции метаболических нарушений костной ткани во взаимосвязи с рутинными клиническими лабораторными данными, как и важность данной проблемы, в данных публикациях раскрыта недостаточно, что не позволяет сформулировать на основании литературных данных те или иные гипотезы и предложения.

ВЫВОДЫ

1. Сроки консолидации в условиях проведения терапии метаболических нарушений костной ткани для различных сегментов сходны.
2. Возможно говорить о наибольших изменениях параметров метаболизма костной ткани в течение первых 3 мес. после вмешательства и начала назначения терапии; картина соответствует торможению избыточной резорбции костной ткани и купированию вторичного гиперпаратиреоза, потенциально вызванного D-дефицитом.
3. Схема метаболической терапии не требует модификации для каких-либо отдельных сегментов и может считаться в данном отношении универсальной.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Thwaites G, Gant V. Are bloodstream leukocytes Trojan Horses for the metastasis of *Staphylococcus aureus*? *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(3):215–222. doi: 10.1038/nrmicro2508.
2. Josse J, Velard F, Gangloff SC. *Staphylococcus aureus* vs osteoblast: relationship and consequences in osteomyelitis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015;5:85. doi: 10.3389/fcimb.2015.00085.
3. Claro T, Widaa A, O'Seaghda M. *Staphylococcus aureus* protein A binds to osteoblasts and triggers signals that weaken bone in osteomyelitis. *PLoS One.* 2011;6(4):e18748. doi: 10.1371/journal.pone.0018748.
4. Цискарашвили А.В., Родионова С.С., Миронов С.П., и др. Метаболические нарушения костной ткани у пациентов с переломами длинных костей, осложненных хроническим остеомиелитом. *Гений ортопедии.* 2019;25(2):149–155. [Tsiskarashvili AV, Rodionova SS, Mironov SP, et al. Metabolic bone tissue disorders in patients with long bone fractures complicated by chronic osteomyelitis. *Genii ortopedii.* 2019;25(2):149–155. (In Russ.)] doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-149-155.
5. *Травматология: национальное руководство* / Под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2008. [Travmatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Ed by G.P. Kotel'nikov, S.P. Mironov. Moscow: GEOTAR-MED; 2008. (In Russ.)]
6. Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Традиционное хирургическое лечение пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2013;(2–1):45–48. [Leonova SN, Rekhov AV, Kameka AL. Traditional surgical treatment of patients with leg fractures complicated by chronic traumatic osteomyelitis. *Vyulleten' VSNTs SO RAMN.* 2013;(2–1):45–48. (In Russ.)]
7. Леонова С.Н., Рехов А.В., Камека А.Л. Лечение переломов, осложненных гнойной инфекцией. *Сибирский медицинский журнал.* 2013;120(5):141–143. [Leonova SN, Rekhov AV, Kameka AL. Treatment of fractures complicated by purulent infection. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2013;120(5):141–143. (In Russ.)]
8. Леончук Д.С., Сазонова Н.В., Ширяева Е.В., Ключин Н.М. Хронический посттравматический остеомиелит плеча: экономические аспекты лечения методом чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова. *Гений ортопедии.* 2017;23(1):74–79. [Leonchuk DS, Sazonova NV, Shiryayeva EV, Klyushin NM. Chronic post-traumatic osteomyelitis of the shoulder: economic aspects of treatment by the method of transosseous osteosynthesis with the Ilizarov apparatus. *Genii ortopedii.* 2017;23(1):74–79. (In Russ.)]
9. Brause B. *Infections with prostheses in bones and joints.* In: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010.
10. Khatod M, Botte MJ, Hoyt DB, et al. Outcomes in open tibia fractures: relationship between delay in treatment and infection. *J Trauma.* 2003;55(5):949–954. doi: 10.1097/01.TA.0000092685.80435.63.
11. Микулич Е.В. Современные принципы лечения хронического остеомиелита. *Вестник новых медицинских технологий.* 2012;19(2):180. [Mikulich EV. Modern principles of treatment of chronic osteomyelitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2012;19(2):180. (In Russ.)]
12. Takayanagi H, Ogasawara K, Hida S, et al. Tcell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN-gamma. *Nature.* 2002;408(6812):600–605. doi: 10.1038/35046102.

13. Theill LE, Boyle WJ, Penninger JM. KANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:795–823.
14. Stashenko P, Dewhirst FE, Peros WJ, et al. Synergistic interactions between interleukin-1, tumor necrosis factor and lymphotoxin in bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(5):1464–1468.
15. Thomson BM, Mundy GR, Chambers TJ. Tumor necrosis factors alpha and beta induce osteoblastic cells to stimulate osteoclastic bone resorption. *J Immunol.* 1987;138(3):775–779.
16. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *J Immunol.* 1990;145(10):3297–3303.
17. Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges and future directions. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):e00084-17. doi: 10.1128/CMR.00084-17.
18. Wang Y, Liu X, Dou C, et al. Staphylococcal protein A promotes osteoclastogenesis through MAPK signaling during bone infection. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2396–2406. doi: 10.1002/jcp.25774.
19. Ren LR, Wang ZH, Wang H, et al. Staphylococcus aureus induces osteoclastogenesis via the NF- κ B signaling pathway. *Med Sci Monit.* 2017;23(4):4579–4590. doi: 10.12659/MSM.903371.
20. Grbic R, Miric DJ, Kistic B, et al. Sequential analysis of oxidative stress markers and vitamin C status in acute bacterial osteomyelitis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:975061. doi: 10.1155/2014/975061.
21. Borsiczky B, Szabó Z, Jaberansari MT, et al. Activated PMNs lead to oxidative stress on chondrocytes: a study of swine knees. *Acta Orthop Scand.* 2003;74(2):190–195. doi: 10.1080/00016470310013941.
22. Wauquier F, Leotoing L, Coxam V, et al. Oxidative stress in bone remodelling and disease. *Trends Mol Med.* 2009;15(10):468–477. doi: 10.1016/j.molmed.2009.08.004.
23. Рогова Л.Н., Шестерина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матричные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (Обзор). *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(2):86–89. [Rogova LN, Shesterina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (Review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii.* 2011;18(2):86–89. (In Russ.)]
24. Протасов М.В., Смагина Л.В., Галибин О.В. Зависимость активности ММП в раневом экссудате крыс от состояния тканей раны на начальных этапах раневого процесса. *Цитология.* 2008;50(10):882–886. [Protasov MV, Smagina LV, Galibin OV. Dependence of MMP activity in rat wound exudate on the state of wound tissues at the initial stages of the wound process. *Tsitologiya.* 2008;50(10):882–886. (In Russ.)]
25. Lukens JR, Gross JM, Calabrese C, et al. Critical role for inflammasome-independent IL-1 β production in osteomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(3):1066–1071. doi: 10.1073/pnas.1318688111.
26. Миронов С.П., Цискарашвили А.В., Горбатьюк Д.С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии.* 2019;25(4):610–621. [Mironov SP, Tsiskarashvili AV, Gorbatyuk DS. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of contemporary traumatology and orthopedics (literature review). *Genii ortopedii.* 2019;25(4):610–621. (In Russ.)] doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621.
27. Wagner JM, Jaurich H, Wallner C, et al. Diminished bone regeneration after debridement of posttraumatic osteomyelitis is accompanied by altered cytokine levels, elevated B cell activity, and increased osteoclast activity. *J Orthop Res.* 2017;35(11):2425–2434. doi: 10.1002/jor.23555.
28. Цискарашвили А.В. *Лечение больных с переломами длинных костей, осложненных гнойной инфекцией, с учетом биомеханической концепции фиксации отломков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* М., 2009. [Tsiskarashvili AV. *Lechenie bol'nykh s perelotami dlinnykh kostei, oslozhnennykh gnoinoi infektsiei, s uchetom biomekhanicheskoi kontseptsii fiksatsii otlomkov.* [dissertation abstract] Moscow; 2009. (In Russ.)]
29. Пичхадзе И.М. *Атлас переломов конечностей и таза.* М., 2002. [Pichkhadze IM. *Atlas perelomov konechnostei i taza.* Moscow; 2002. (In Russ.)]
30. Патент РФ на изобретение № 2176519/ 10.12.01. Бюл. № 34. Родионова С.С., Попова Т.П., Балберкин А.В., Колондаев А.Ф., Ключниченко И.В. Способ профилактики потери костной ткани вокруг имплантатов при эндопротезировании. [Patent RUS №2176519/10.12.01. Byul. № 34. Rodionova SS, Popova TP, Balberkin AV, Kolondaev AF, Kljushnichenko IV. Method for preventing from bone tissue losses around implants when using endoprosthesis. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37871093>. Дата обращения: 12.12.2020.
31. Gadowski BC, McGilvray KC, Easley JT, et al. Partial gravity unloading inhibits bone healing responses in a large animal model. *J Biomech.* 2014;47(12):2836–2842. doi: 10.1016/j.jbiomech.2014.07.031.
32. Gadowski BC, Lerner ZF, Browning RC, et al. Computational characterization of fracture healing under reduced gravity loading conditions. *J Orthop Res.* 2016;34(7):1206–1215. doi: 10.1002/jor.23143.
33. Swaffield TP, Neviasser AS, Lehnhardt K. Fracture risk in spaceflight and potential treatment options. *Aerosp Med Hum Perform.* 2018;89(12):1060–1067. doi: 10.3357/AMHP.5007.2018.
34. Vico L, Collet P, Guignandon A, et al. Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet.* 2000;355(9215):1607–1611. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02217-0.
35. Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone.* 2013;54(2):250–257. doi: 10.1016/j.bone.2012.09.016.
36. Elmaataoui A, Elmachtani Idrissi S, Dami A, et al. [Association between sex hormones, bone remodeling markers and bone mineral density in postmenopausal women of Moroccan origin (cross-sectional study)] *Pathol Biol (Paris).* 2016;62(1):49–54. (In French.) doi: 10.1016/j.patbio.2013.11.001.
37. Nakamura K, Saito T, Oyama M, et al. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu study. *Osteoporos Int.* 2011;22(1):97–103. doi: 10.1007/s00198-010-1213-6.
38. Ardawi MS, Qari MH, Rouzi AA, et al. Vitamin D status in relation to obesity, bone mineral density, bone turnover markers and vitamin D receptor genotypes in healthy Saudi pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):463–475. doi: 10.1007/s00198-010-1249-7.
39. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359–2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
40. Tsiskarashvili A, Zagorodny N, Rodionova S, Gorbatyuk D. *Metabolic disorders in patients with chronic osteomyelitis: etiology and pathogenesis.* In: *Clinical Implementation of Bone Regeneration and Maintenance.* IntechOpen; 2020. doi: 10.5772/intechopen.92052.
41. Плешева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения. *Ожирение и метаболизм.* 2012;9(2):33–42. [Pleshcheva AV, Pigarova EA, Dzeranova LK. Vitamin D and metabolism:

- facts, myths and preconceptions. *Ozhirenie i metabolizm*. 2012;9(2):33–42. (In Russ.)]
42. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(4):60–84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201662460-84.
43. Tsukasaki M, Takayanagi H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone–immune interactions in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(10):626–642. doi: 10.1038/s41577-019-0178-8.
44. Tomizawa T, Ishikawa M, Bello-Irizarry SN, et al. Biofilm producing staphylococcus epidermidis (RP62A Strain) inhibits osseous integration without osteolysis and histopathology in a murine septic implant model. *J Orthop Res*. 2020;38(4):852–860. doi: 10.1002/jor.24512.
45. Lorenzo J. The many ways of osteoclast activation. *J Clin Invest*. 2017;127(7):2530–2532. doi: 10.1172/JCI94606.
46. Kitazawa R, Haraguchi R, Fukushima M, Kitazawa S. Pathologic conditions of hard tissue : role of osteoclasts in osteolytic lesion. *Histochem Cell Biol*. 2018;149(4):405–415. doi: 10.1007/s00418-018-1639-z.

Информация об авторах:

Арчил Важаевич Цискарашвили — канд. мед. наук, врач – травматолог-ортопед высшей квалификационной категории, заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений. ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва. E-mail: archil.tsiskarashvili@gmail.com.

Светлана Семеновна Родионова — д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра остеопороза. ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва. E-mail: centrosteoporoz@gmail.com.

Сергей Павлович Миронов — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, почетный президент. ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва. E-mail: armed05mail.ru

Дмитрий Сергеевич Горбатюк — научный сотрудник отделения последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений. ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва. E-mail: gorbatyukds@cito-priorov.ru

Александр Юрьевич Тараскин — аспирант отделения последствий травм опорно-двигательной системы и гнойных осложнений. ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва. E-mail: aletr2009@yandex.ru

Information about the authors:

Archil V. Tsiskarashvili — MD, Cand. Sci. (Med.), traumatologist-orthopedist of the highest qualification category, Head of the department of the consequences of injuries of the musculoskeletal system and purulent complications. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia. E-mail: archil.tsiskarashvili@gmail.com.

Svetlana S. Rodionova — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Osteoporosis Center. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia. E-mail: centrosteoporoz@gmail.com.

Sergey P. Mironov — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary President. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia. E-mail: armed05@mail.ru.

Dmitry S. Gorbatyuk — researcher of the department of the consequences of injuries of the musculoskeletal system and purulent complications. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia. E-mail: gorbatyukds@cito-priorov.ru

Alexander Yu. Taraskin — postgraduate student of the department of the consequences of injuries of the musculoskeletal system and purulent complications. N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russia. E-mail: aletr2009@yandex.ru