

# ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

---

## TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

УДК 13058

doi:10.21685/2072-3032-2022-1-2

### Коррекция нарушенного метаболизма костной ткани – составляющая комплексной терапии хронического посттравматического остеомиелита длинных костей

А. В. Цискарашвили<sup>1</sup>, А. Ю. Тараскин<sup>2</sup>, Д. С. Горбатюк<sup>3</sup>, С. С. Родионова<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр

травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова, Москва, Россия

<sup>1</sup>armed05@mail.ru, <sup>2</sup>aletr2009@yandex.ru, <sup>3</sup>naddis@mail.ru, <sup>4</sup>rod06@inbox.ru

**Аннотация.** *Актуальность и цели.* Генез костно-суставной инфекции не ограничивается локальным разрушением костной ткани. Влияние патогена на ремоделирование кости снижает эффективность общепринятых лечебных мероприятий. В работе анализируется возможность дополнения стандартной схемы лечения, включающей в себя хирургическое вмешательство и антибактериальные препараты, терапией, направленной на коррекцию метаболических нарушений в костной ткани, возникающих на фоне инфекционного процесса. Цель исследования – демонстрация эффективности применения альфакальцидола, оссеин-гидроксипатитного комплекса и бисфосфоната в комплексе с общепринятым протоколом лечения ложных суставов длинных костей на фоне хронического остеомиелита. *Материалы и методы.* Представлен клинический пример с последовательным применением стандартной терапии и последующим связанным с неудовлетворительным результатом назначением обследования на наличие нарушений баланса ремоделирования костной ткани, а также дальнейшей медикаментозной коррекции выявленных нарушений в комплексе с хирургическим лечением и антибактериальной терапией. *Результаты.* Данное наблюдение подтверждает наличие у пациента с хроническим остеомиелитом нарушений метаболических процессов в костной ткани, согласующихся с предыдущими научными работами авторов. Нормализация показателей ремоделирования кости на фоне проведенной терапии, полагаем, стала основой положительного исхода лечения. *Выводы.* Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений как дополнение к общепринятым методам лечения, способствует достижению благоприятного результата.

**Ключевые слова:** метаболические нарушения костной ткани, хронический посттравматический остеомиелит, чрескостный остеосинтез

**Для цитирования:** Цискарашвили А. В., Тараскин А. Ю., Горбатюк Д. С., Родионова С. С. Коррекция нарушенного метаболизма костной ткани – составляющая комплексной терапии хронического посттравматического остеомиелита длинных костей // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 1. С. 12–25. doi:10.21685/2072-3032-2022-1-2

© Цискарашвили А. В., Тараскин А. Ю., Горбатюк Д. С., Родионова С. С., 2021. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

## The correction of impaired bone tissue metabolism – is a component of complex therapy for chronic post-traumatic osteomyelitis of long bones

A.V. Tsiskarashvili<sup>1</sup>, A.Yu. Taraskin<sup>2</sup>, D.S. Gorbatyuk<sup>3</sup>, S.S. Rodionova<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics  
named after N.N. Priorov, Moscow, Russia

<sup>1</sup>armed05@mail.ru, <sup>2</sup>aletr2009@yandex.ru, <sup>3</sup>naddis@mail.ru, <sup>4</sup>rod06@inbox.ru

**Abstract.** *Background.* The genesis of bone and joint infection can not be described simply as a local destruction of bone tissue. The influence of the pathogen on bone remodeling reduces the effectiveness of conventional therapeutic measures. In this research, the possibility of supplementing the standard treatment regimen is analyzed, which includes surgery and antibacterial drugs, with therapy aimed at correction of metabolic disorders in the bone tissue that occur with the infectious process as a background. The purpose of the study is to demonstrate the effectiveness of the use of alfacalcidol, ossein-hydroxyapatite complex and bisphosphonate in combination with the generally accepted protocol for the treatment of pseudarthrosis of long bones with the background of chronic osteomyelitis. *Materials and methods.* A clinical example is presented, with the consistent use of standard therapy, and subsequent, associated with an unsatisfactory result, the appointment of an examination for the presence of balance disorders of bone remodeling, as well as further therapeutic correction of the identified disorders in combination with surgical treatment and antibacterial therapy. *Results.* This observation confirms the presence of metabolic disorders in the bone tissue in a patient with chronic osteomyelitis (consistent with previous scientific works). Normalization of bone remodeling indicators against the background of the therapy performed, as we believe, became the basis for a positive outcome of treatment. *Conclusion.* The data obtained indicate that the therapy aimed at correcting metabolic disorders, as an addition to generally accepted methods of treatment, contributes to achieving a favorable result.

**Keywords:** metabolic disorders of bone tissue, chronic post-traumatic osteomyelitis, external fixation

**For citation:** Tsiskarashvili A.V., Taraskin A.Yu., Gorbatyuk D.S., Rodionova S.S. The correction of impaired bone tissue metabolism - is a component of complex therapy for chronic post-traumatic osteomyelitis of long bones. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2022;(1):12–25. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2022-1-2

### Введение

Несмотря на увеличение числа публикаций, посвященных особенностям патогенеза хронического посттравматического остеомиелита, результаты лечения остаются далекими от оптимальных. В отличие от гнойно-воспалительных заболеваний мягкотканых структур, генез костно-суставной инфекции не ограничивается разрушением (лизисом) костной ткани в зоне повреждения [1, 2]. Одновременно происходит нарушение ремоделирования в костной ткани всего сегмента, которое характеризуется превалированием резорбции над костеобразованием за счет повышенного синтеза лигандов RANK-L и их растворимой формы (sRANK-L) в сочетании со снижением продукции остеопротегерина [3]. Снижение интенсивности костеобразования происходит, как полагают некоторые исследователи, за счет усиления некроза и апоптоза остеобластов. Данный эффект продемонстрирован для пораже-

ний, вызываемых наиболее изученным патогеном – золотистым стафилококком [3–5], однако этот механизм не исключается и для других патогенов. Подобное нарушение метаболизма характеризуется определенными отклонениями маркеров ремоделирования. Так, ранее [1] было отмечено, что наряду с повышением маркеров резорбции (концевого телопептид коллагена I типа,  $\beta$ -Cross Laps и соотношения ДПД/креатинин) у пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом снижается уровень остеокальцина, являющегося маркером костеобразования. Эти отклонения связывают с изменениями и извращениями иммунного ответа за счет изменения баланса воспалительных интерлейкинов и иных цитокинов [3, 5–9].

Перечисленные факторы переводят проблему костно-суставной (ортопедической) инфекции в разряд патологий, требующих мультидисциплинарного подхода в лечении.

**Цель исследования:** демонстрация эффективности применения альфа-кальцидола, оссеин-гидроксиапатитного комплекса и бисфосфоната в комплексе с общепринятым протоколом лечения ложных суставов длинных костей на фоне хронического остеомиелита.

### Клинический случай

Пациент, 28 лет, поступил в отделение с жалобами на боль и функционирующий свищ в области нижней трети правого бедра, нарушение опороспособности правой нижней конечности.

По данным анамнеза, травму получил в результате падения с высоты около 5 м в сентябре 2017 г., доставлен в стационар по месту жительства, где диагностирован открытый многооскольчатый внутрисуставной перелом дистального метаэпифиза левой бедренной кости со смещением отломков. После первичной хирургической обработки пациенту наложена система скелетного вытяжения за бугристость левой большеберцовой кости. Через 2 недели выполнено оперативное вмешательство: остеосинтез левой бедренной кости в аппарате Илизарова (спицевой компоновки) с фиксацией левой голени. В послеоперационном периоде отмечен прогрессирующий болевой синдром, отек в области дистального отдела левого бедра и коленного сустава с последующим развитием гнойно-воспалительного процесса с расхождением швов и формированием свищевого хода. Проводились многократные этапные санирующие оперативные вмешательства. Через полтора месяца после остеосинтеза выполнен ремонт аппарата внешней фиксации. Однако у пациента сохранялся выраженный болевой синдром, воспалительный процесс не был купирован. Консервативное лечение (антибактериальное, инфузионное) – без эффекта. Данные о результатах микробиологических исследований и получаемой антибактериальной терапии при госпитализации в нашу клинику пациентом не предоставлены.

*Анамнез жизни:* убедительных данных за наличие хронических заболеваний не выявлено.

*Локальный статус при поступлении:* передвигается при помощи средств дополнительной опоры (костыли), хромя на левую нижнюю конечность. Левое бедро и голень фиксированы в аппарате Илизарова, аппарат нестабилен. Выраженный отек бедра и голени. Наблюдаются признаки воспаления кожи и подкожной клетчатки в местах выхода фиксирующих элемен-

тов. На передней поверхности дистального отдела бедра послеоперационный продольный рубец длиной 7 см, вокруг которого наблюдается гиперемия и гипертермия кожи. Движения в коленном суставе «качательные» в пределах  $5^\circ$ , движения в левом тазобедренном и голеностопном суставах – в полном объеме, безболезненные. Пальцы левой стопы теплые, движения и чувствительность в них сохранены.

*Диагноз при поступлении:* ложный сустав дистального отдела левой бедренной кости, осложненный хроническим остеомиелитом, обострение. Состояние после чрескостного остеосинтеза левой бедренной кости и фиксации левой голени. Нестабильность фиксирующих элементов аппарата внешней фиксации (рис. 1).

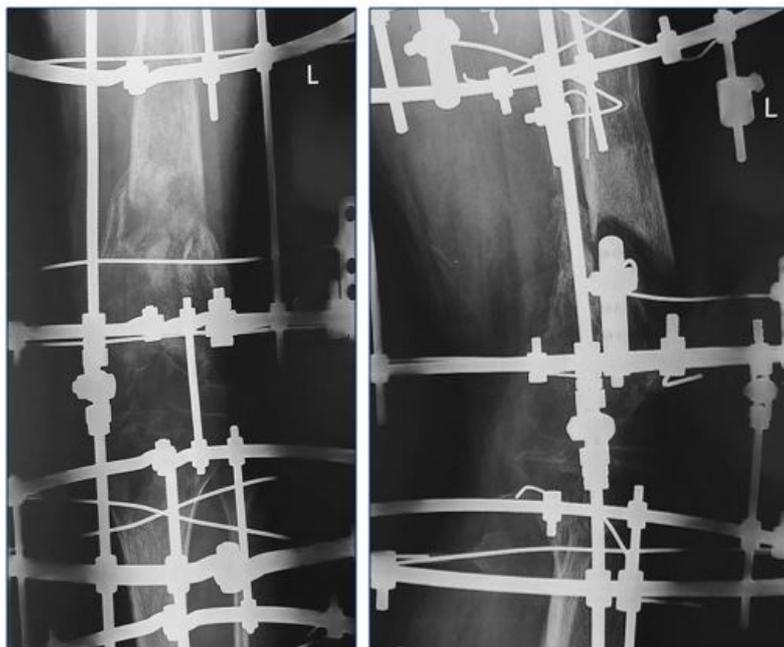


Рис. 1. Рентгеновские снимки при поступлении

В ноябре 2018 г. операция: демонтаж аппарата внешней фиксации. Резекционная секвестрнекрэктомия зоны ложного сустава левой бедренной кости в нижней трети; реостеосинтез аппаратом внешней фиксации спице-стержневой компоновкой с фиксацией голени (рис. 2).

Послеоперационный период протекал гладко. Укорочение левой нижней конечности на счет бедра составило 3 см.

Остеосинтез был осуществлен с соблюдением всех правил биомеханически обоснованной фиксации. Гибридная компоновка аппарата внешней фиксации применялась с целью снижения напряжения, так как в случае спицевой фиксации механическое напряжение в костной ткани в несколько раз выше, чем при использовании стержневой фиксации [10].

Стоит отметить, что из-за ограничения движений в левом коленном суставе дистальный отломок бедренной кости совместно с голенью обладал рычаговыми свойствами, и фиксация нижнего отломка только на одном уровне не позволяла обеспечить достаточной стабильности отломков в аппа-

рате внешней фиксации. Кроме того, низкая плотность костной ткани в перспективе могла привести к нестабильности аппарата. В связи с вышеуказанным было принято решение о создании дополнительного модуля фиксации на левой голени.



Рис. 2. Рентгеновские снимки после операции

При микробиологическом исследовании интраоперационного материала выявлен рост *Staphylococcus aureus* с хорошей чувствительностью к антибиотикам за исключением Эритромицина и Клиндамицина. Пациенту назначен Ванкомицин 1,0 г × 2 внутривенно, 10 дней. Одновременно проводилась инфузионная, антикоагулянтная и симптоматическая терапия (этилметилгидроксипиридина сукцинат 500 мг + NaCl 0,9 % 500 мл внутривенно капельно; аскорбиновая кислота 50 мг + NaCl 0,9 % 100 мл внутривенно капельно; ривароксабан 10 мг в день; Кетопрофен 2,0 мл × 2; омепразол 20 мг в сутки).

Через 6 месяцев, в мае 2019 г., повторная госпитализация. Выполнен демонтаж модуля аппарата наружной фиксации с голени. На контрольных рентгенограммах через 2 месяца после демонтажа модуля с левой голени (8 месяцев после остеосинтеза в нашем лечебном учреждении) выявлены признаки замедленной консолидации: отсутствие признаков костной мозоли на боковой проекции, склероз замыкательных пластинок (рис. 3). Также при проведении клинической пробы (расслабление узлов аппарата внешней фиксации в области консолидации ложного сустава) выявлена патологическая подвижность в нижней трети левого бедра, сопровождаемая болевым синдромом.

В этот период впервые (через 22 месяца после травмы и спустя 8 месяцев после операции в нашем лечебном учреждении) проведена оценка метаболического статуса (табл. 1) костной ткани (оценка в крови кальция общего,  $Ca^{++}$ , фосфора, щелочной фосфатазы, креатинина, паратиреоидного гормона, остеокальцина,  $\beta$ -Cross Laps, 25(OH)D<sub>3</sub> и исследование кальция и фосфора

суточной мочи, дезоксипиридинолина (ДПИД) в утренней порции мочи). Для исключения системного остеопороза выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия DEXA (Денситометр Lunar) с оценкой показателя чувствительности (устойчивости) микробов к антимикробным веществам (МПК) в L<sub>1</sub>–L<sub>4</sub> и шейках бедренных костей. Результаты представлены в табл. 2.



Рис. 3. Признаки замедленной консолидации через 8 месяцев после оперативного вмешательства

Таблица 1

Динамика показателей метаболизма костной ткани

Показатель	Исследование			
	Первичные данные	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев
ДПИД (нмоль/ммоль Кре) (N = 2,3–5,4)	6,9	6,6 ↓	5,9 ↓	5,4 ↓
Остеокальцин (нг/мл) (N = 24–70)	15	17 ↑	14 ↓	16 ↑
Кальций в суточной моче (ммоль/сут) (N = 2,5–7,5)	10,04	5,58 ↓	3,0 ↓	4,34 ↑
Витамин 25 (ОН)D3 (нг/мл) (N = 30–100 нг/мл)	16	20 ↑	26 ↑	32 ↑

Таблица 2

Динамика МПК на фоне проводимой терапии

Показатель	Исследование			
	Первичные данные	BMD (г/см <sup>2</sup> )	Через 9 месяцев	BMD (г/см <sup>2</sup> )
Spine L1-L4	0,6 SD	1,286	1,0 SD ↑	1,345↑
Right femur Total	-0,5 SD	1,027	0,3 SD ↑	1,132↑
Left femur Total	-1,2 SD	0,954	-0,8 SD ↑	0,997↑

Как видно из табл. 1, у пациента имел место выраженный гиповитаминоз D-гормона ( $25(\text{OH})\text{D}_3$  16 нг/мл; норма 30–100 нг/мл), повышена интенсивность резорбции (ДПИД утренней мочи 6,9 нмоль/ммоль Кре; норма 2,3–5,4). Выявленное повышение уровня кальция суточной мочи (10,04 ммоль/сут; норма 2,5–7,5), также расценивалось как проявление усиления резорбции. Маркер костеобразования (остеокальцин) оказался сниженным (15 нг/мл; норма 24–70). Показатели гомеостаза кальция и фосфора сохранялись в пределах нормы. По результатам рентгеновской денситометрии системный остеопороз был исключен, но МПК проксимального отдела правого и левого бедра отличались: справа дефицит МПК был в пределах ошибки метода измерения, слева – превышал ошибку и достигал уровня  $-1,2 \text{ SD}$  (0,954 г/см<sup>2</sup>). Это снижение минеральной плотности было расценено нами как следствие потери костной массы в сегменте из-за снижения нагрузки на эту конечность и влияния воспаления на метаболизм костной ткани всего сегмента: следствие нарушений ремоделирования кости с превалированием резорбции.

В октябре 2019 г. пациенту выполнена повторная операция: экономная резекция зоны ложного сустава левой бедренной кости. Перемонтаж аппарата внешней фиксации на левом бедре с модулем на голени (рис. 4).



Рис. 4. Рентгенограммы после повторной операции

При микробиологическом исследовании интраоперационного материала выявлен *Staphylococcus aureus* с хорошей чувствительностью. Антибактериальная терапия Цефуроксим 750 мг × 3 внутримышечно 10 дней, также проводилась инфузионная, антикоагулянтная и симптоматическая терапия. В отличие от предыдущей госпитализации, одновременно была назначена терапия, направленная на коррекцию D-дефицита: Альфакальцидол – 0,75 мкг в сутки; оссеин-гидроксипатитный комплекс – 1 таблетка 2 раза в день. В том числе, опираясь на полученные данные о наличии у пациента локального остеопороза, а также лабораторных признаков повышенной интенсивно-

сти резорбции костной ткани (ДПИД утренней мочи 6,9 нмоль/ммоль Кре; норма 2,3–5,4), согласно протоколу № 1 этического комитета Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова от 03.03.2019, было принято решение о применении off-label терапии препаратом #Золендроновая кислота (\*\*) – внутривенно, 5 мг/100 мл однократно. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками Министерства здравоохранения РФ. У пациента получено информированное согласие на проведение исследования и публикацию данных без идентификации личности.

Динамика показателей метаболизма костной ткани, отражающих реакцию нарушенного метаболизма костной ткани, на проводимую терапию представлена в табл. 1. Показатели оценивались каждые 3 месяца.

При рентгенологическом обследовании через 9 месяцев после операции подтверждена консолидация псевдоартроза левой бедренной кости (рис. 5).

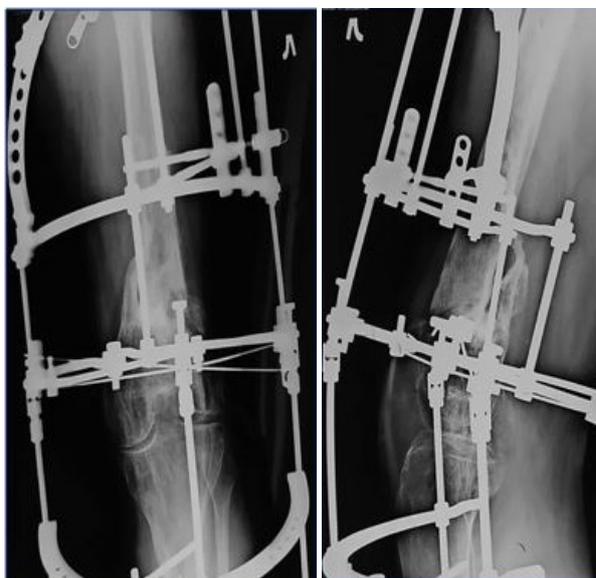


Рис. 5. Признаки консолидации после повторного оперативного вмешательства

Выполнен демонтаж аппарата внешней фиксации с левого бедра и голени (рис. 6).

### Обсуждение

Данное наблюдение демонстрирует, что принятая в большинстве профильных центров и отделений тактика лечения посттравматического остеомиелита, базирующаяся на хирургическом лечении и антибактериальной терапии, не может считаться достаточной, так как не учитывает проблему формирования метаболических нарушений костной ткани в условиях инфекционного процесса.

В наблюдаемом случае применение общепринятого протокола лечения, который не учитывает нарушения метаболических процессов в костной ткани

на фоне хронического остеомиелита [1, 2], оказалось неэффективным: консолидации ложного сустава в стандартные сроки достигнуть не удалось.



Рис. 6. Рентгенограммы после демонтажа аппарата внешней фиксации

Причиной неудачи, как показала оценка метаболизма костной ткани, оказалось нарушение равновесия механизмов ремоделирования: резорбция превалировала над костеобразованием, маркеры которого были снижены относительно нормы. Так как у пациента была исключена сопутствующая патология и прием препаратов, способных оказывать влияние на метаболизм костной ткани, то выявленные отклонения маркеров ремоделирования были расценены как результат влияния хронического воспалительного процесса в левой бедренной кости. Возможный механизм нарушения метаболизма костной ткани на фоне хронического воспаления был предложен ранее [1, 11].

Снижение функции остеобластов и одновременная активация остеокластов приводят к сдвигу физиологического равновесия костеобразования в сторону резорбции костной ткани, что снижает устойчивость костной ткани к лизису в условиях инфекционного процесса и скорость консолидации после его купирования, что и было продемонстрировано у наблюдаемого пациента.

Во время первого оперативного вмешательства в нашей клинике (в ноябре 2018 г.) использовалась спице-стержневая компоновка. Данный выбор был обусловлен свойствами перелома, который можно классифицировать как двухрычаговый, полифокальный, монополярный, расположенный в дистальном отделе бедренной кости [12]. Кроме того, исходя из возможности потери костной ткани из-за длительной иммобилизации конечности фиксирующие элементы захватывали и смежную область (голень). Тем не менее ни адекватность остеосинтеза, ни проведенная консервативная терапия, входящие в понятие «стандартной терапии», не способствовали консолидации.

Нарушение ремоделирования костной ткани, прежде всего за счет усиления резорбции, стало причиной неудовлетворительного результата. Прояв-

лением нарушения метаболизма костной ткани (рис. 7) было повышение соотношения ДПИД/креатинин, уровня  $\beta$ -cross-laps.

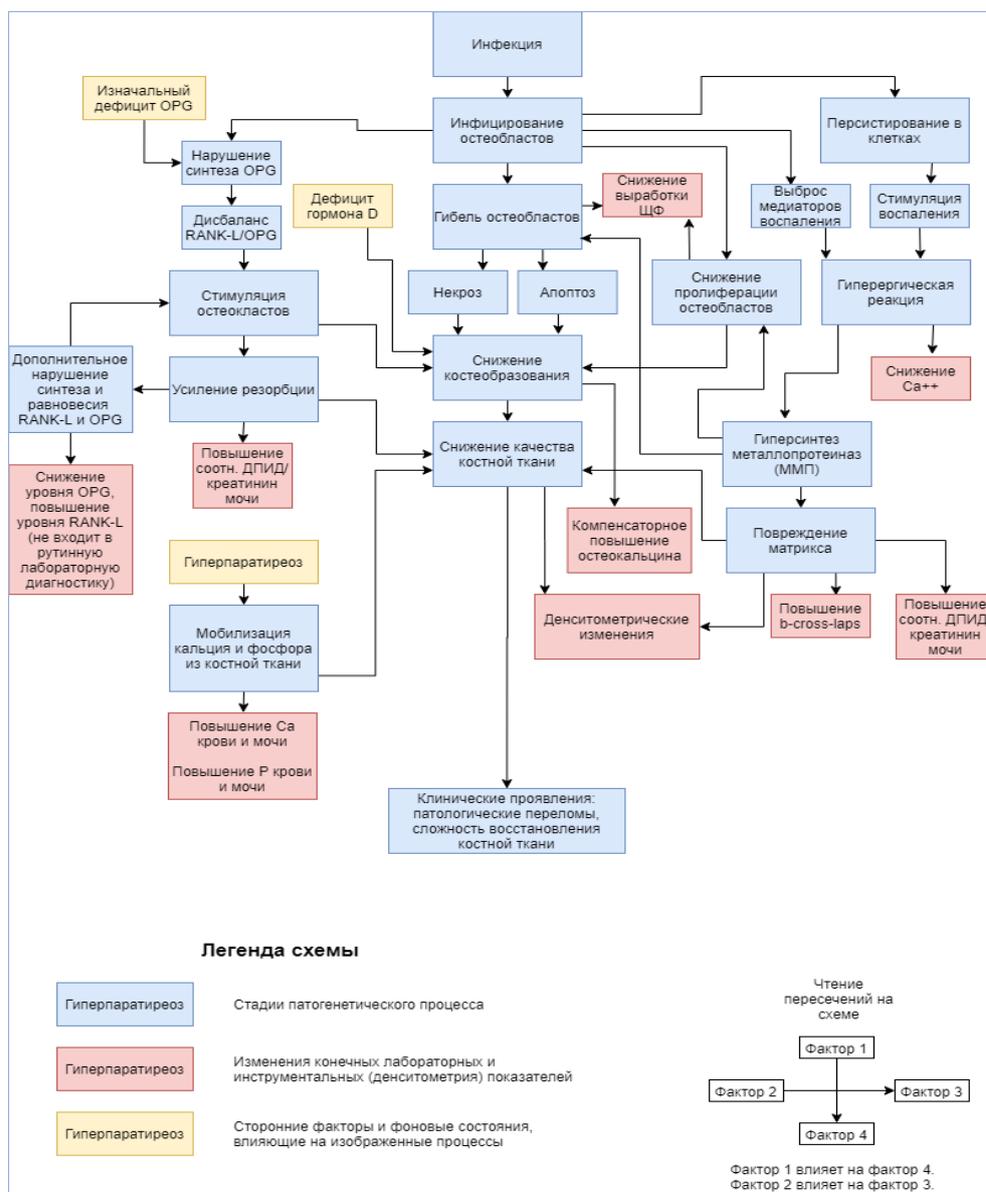


Рис. 7. Схема генеза метаболических нарушений в условиях костно-суставной инфекции [11]. Синий цвет блоков – патогенетические звенья и процессы, желтый – фоновые факторы, способствующие развитию метаболических нарушений, красный – лабораторные проявления (изменения показателей)

Смещение равновесного состояния механизмов ремоделирования усугублялось одновременным снижением интенсивности костеобразования, что, в конечном счете, не только нарушило процесс регенерации на уровне перелома, но проявилось умеренным снижением минеральной плотности костной ткани всей левой нижней конечности. Выявленный дефицит витамина D усугублялось

гублял ситуацию, так как в этом случае нормальный уровень кальция крови, необходимый для обеспечения жизнедеятельности всех систем (а у данного пациента он оставался в пределах нормы), поддерживался не за счет его поступления извне, а за счет мобилизации из костей скелета пациента, что негативно сказывалось как на процессе образования костной мозоли, так и увеличивало дефицит МПК в костях скелета. Вышеуказанные причины не позволили достичь консолидации.

Как следует из вышесказанного, при назначении антирезорбтивного препарата в комбинации с активным метаболитом D-гормона и оссеин-гидроксиапатинного комплекса после 9 месяцев терапии отмечено снижение резорбции (ДПИД мочи) и экскреции кальция с мочой. Переход интенсивности резорбции на физиологический уровень сопровождался и изменением минеральной плотности (повышением) в области проксимального отдела бедренной кости и нормализацией процесса формирования костной мозоли: полное сращение перелома.

Единственный показатель, нормализации которого не удалось достичь, – это остеокальцин, через 9 месяцев терапии он оставался сниженным, правда надо отметить, что это снижение не увеличилось по сравнению с исходными значениями, хотя назначение бисфосфонатов [13], ожидаемо снижая интенсивность резорбции, снижает с интервалом в 2–3 месяца и костеобразование. Не исключаем, что отсутствие дальнейшего снижения интенсивности костеобразования как реакции на антирезорбтивный препарат связано с тем, что золендроновая кислота использовалась в комбинации с альфакальцидолом. Есть данные, что D-гормон ускоряет синтез коллагена I типа и белков костного матрикса, например остеокальцина и остеопонтинина [14]. Он также ингибирует 1 $\alpha$ -гидроксилазу и активирует 24-гидроксилазу, что способствует образованию 24,25(OH)<sub>2</sub>D (диоксивит) – этот минорный активный метаболит витамина D имеет важное значение для заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей, повышая тем самым прочность костей [15] и, возможно, образование полноценной мозоли. Следовательно, D-гормон может оказывать положительное влияние на большинство процессов, негативно изменяемых при использовании бисфосфонатов.

Таким образом, последовательное применение у одного пациента «стандартной» терапии (подразумевающей хирургическую санацию очага, биомеханически обоснованный остеосинтез пораженного сегмента и антибактериальную терапию) и методики, включающей в себя, помимо «стандартного» лечения, медикаментозную коррекцию нарушений баланса механизмов ремоделирования костной ткани) выявило преимущество последней.

### Заключение

Лечение ложных суставов длинных костей, осложненных хроническим остеомиелитом, с использованием общепринятых методик не во всех случаях обеспечивает положительный результат, даже у пациентов молодого возраста без тяжелых сопутствующих заболеваний.

Нарушения метаболических процессов в костной ткани у этой категории пациентов характеризуется повышением активности процессов резорбции, что приводит к снижению качества кости и ее регенерации.

Назначение терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений как дополнение к общепринятым методам лечения способствует достижению благоприятного результата.

### Список литературы

1. 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. Т. 25, № 2. С.149–155. doi:10.18019/1028-4427-20
2. Миронов С. П., Цискарашвили А. В., Горбатюк Д. С. Хронический посттравматический остеомиелит как проблема современной травматологии и ортопедии (обзор литературы) // *Гении ортопедии*. 2019. Т. 25, № 4. С. 610–621. doi:10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621
3. Josse J., Velard F., Gangloff S. C. Staphylococcus aureus vs osteoblast: relationship and consequences in osteomyelitis // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2015. Vol. 5. P. 85. doi:10.3389/fcimb.2015.00085
4. Thwaites G. E., Gant V. Are bloodstream leukocytes Trojan Horses for the metastasis of Staphylococcus aureus? // *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. Vol. 9 (3). P. 215–222. doi:10.1038/nrmicro2508
5. Claro T., Widaa A., O'Seaghda M., Miajlovic H., Foster T. J., O'Brien F. J., Kerrigan S. W. Staphylococcus aureus protein A binds to osteoblasts and triggers signals that weaken bone in osteomyelitis // *PLoS One*. 2011. Vol. 6 (4). P. e18748 doi:10.1371/journal.pone.0018748.M
6. Kader A., Simm R., Gerstel U., Morr M., Römling U. Hierarchical involvement of various GGDEF domain proteins in rdar morphotype development of Salmonella enterica serovar Typhimurium // *Molecular microbiology*. 2006. Vol. 60 (3). P. 602–616. doi:10.1111/j.1365-2958.2006.05123.x
7. Mbalaviele G., Deborah V. Novack, Georg Schett, Steven L. Inflammatory osteolysis: a conspiracy against bone // *The Journal of Clinical Investigation*. 2017. Vol. 127 (6). P. 2030–2039. doi:10.1172/JCI93356
8. Ruscitti P., Cipriani P., Carubbi F., Liakouli V. [et al.]. The Role of IL-1 in the Bone Loss during Rheumatic Diseases // *Mediators of Inflammation*. 2015. Vol. 2015. P. 782382. doi:10.1155/2015/782382
9. Lukens J. R., Gross J. M., Calabrese C., Iwakura Y. [et al.]. Critical role for inflammasome-independent IL-1 $\beta$  production in osteomyelitis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014. Vol. 111 (3). P. 1066–1071. doi:10.1073/pnas.1318688111
10. Цискарашвили А. В., Дудченко А. В. Анализ основных элементов фиксации аппарата для внешнего остеосинтеза // *Российский журнал биомеханики*. 2019. Т. 23, № 3. С. 423–434. doi:10.15593/RZhBiomeh/2019.3.09
11. Tsiskarashvili A., Zagorodny N., Rodionova S., Gorbatyuk D. Metabolic Disorders in Patients with Chronic Osteomyelitis: Etiology and Pathogenesis // *Clinical Implementation of Bone Regeneration and Maintenance*. 2020. June 5th, IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.92052
12. Pichkhadze I. M. Atlas of long bones and pelvis fractures. London : Blue Chip Publishing, 2002.
13. Шумский А. А., Родионова С. С. Снижение интенсивности костеобразования на фоне длительного приема бифосфонатов // *Остеопороз и остеопатии*. 2016. Т. 19, № 2. С. 85.
14. Lau K. H. W., Baylink D. J. Treatment of 1,25(OH) $_2$ D $_3$  (D hormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs // *Osteologie/Osteology*. 2001. Vol. 10 (1). P. 28–39.

15. Yamato H., Okazaki R., Ishii T., Ogata E. [et al.]. Effect of 24R, 25-dihydroxyvitamin D3 on the formation and function of osteoclastic cells // *Calcif Tissue Int.* 1993. Vol. 52 (3). P. 255-60. doi: 10.1007/BF00298729

### References

1. Tsiskarashvili A.V., Rodionova S.S., Mironov S.P. [et al.]. Metabolicheskie narusheniya kostnoy tkani u patsientov s perelomami dlinnykh kostey, oslozhnennykh khronicheskim osteomielitom. *Geniy ortopedii = Orthopedic genius.* 2019;25(2):149–155. (In Russ.). doi:10.18019/1028-4427-20
2. Mironov S.P., Tsiskarashvili A.V., Gorbatyuk D.S. Chronic post-traumatic osteomyelitis as a problem of modern traumatology and orthopedics (a review of literature). *Geniy ortopedii = Orthopedic genius.* 2019;25(4):610–621. (In Russ.). doi:10.18019/1028-4427-2019-25-4-610-621
3. Josse J., Velard F., Gangloff S.C. Staphylococcus aureus vs osteoblast: relationship and consequences in osteomyelitis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2015;5:85. doi:10.3389/fcimb.2015.00085
4. Thwaites G.E., 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
5. Claro T., Widaa A., O'Seaghda M., Miajlovic H., Foster T.J., O'Brien F.J., Kerrigan S.W. Staphylococcus aureus protein A binds to osteoblasts and triggers signals that weak-en bone in osteomyelitis. *PLoS One.* 2011;6(4):e18748 doi:10.1371/journal.pone.0018748.M
6. Kader A., Simm R., Gerstel U., Morr M., Römling U. Hierarchical involvement of various GGDEF domain proteins in rdar morphotype development of Salmonella enterica serovar Typhimurium. *Molecular microbiology.* 2006;60(3):602–616. doi:10.1111/j.1365-2958.2006.05123.x
7. Mbalaviele G., Deborah V. Novack, Georg Schett, Steven L. Teitelbaum Inflammatory osteolysis: a conspiracy against bone. *The Journal of Clinical Investigation.* 2017;127(6):2030–2039. doi: 10.1172/JCI93356
8. Ruscitti P., Cipriani P., Carubbi F., Liakouli V. [et al.]. The Role of IL-1 in the Bone Loss during Rheumatic Diseases *Mediators of Inflammation.* 2015;2015:782382. doi:10.1155/2015/782382
9. Lukens J.R., Gross J.M., Calabrese C., Iwakura Y. [et al.]. Critical role for inflammasome-independent IL-1 $\beta$  production in osteomyelitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014;111(3):1066–1071. doi:10.1073/pnas.1318688111
10. Tsiskarashvili A.V., Dudchenko A.V. Analysis of the main elements of fixation of the device for external osteosynthesis. *Rossiyskiy zhurnal biomekhaniki = Russian journal of biomechanics.* 2019;23(3):423–434. (In Russ.). doi:10.15593/RZhBiomeh/2019.3.09
11. Tsiskarashvili A., Zagorodny N., Rodionova S., Gorbatyuk D. Metabolic Disorders in Patients with Chronic Osteomyelitis: Etiology and Pathogenesis. *Clinical Implementation of Bone Regeneration and Maintenance.* 2020. June 5th, IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.92052
12. Pichkhadze I.M. *Atlas of long bones and pelvis fractures.* London: Blue Chip Publishing, 2002.
13. Shumskiy A.A., Rodionova S.S. Decrease in the intensity of bone formation against the background of long-term use of bisphosphonates. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and osteopathy.* 2016;19(2):85. (In Russ.)
14. Lau K.H.W., Baylink D.J. Treatment of 1,25(OH) $_2$ D $_3$  (D hormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs. *Osteologie/Osteology.* 2001;10(1):28–39.
15. Yamato H., Okazaki R., Ishii T., Ogata E. [et al.]. Effect of 24R, 25-dihydroxyvitamin D3 on the formation and function of osteoclastic cells. *Calcif Tissue Int.* 1993;52(3):255-60. doi: 10.1007/BF00298729

**Информация об авторах / Information about the authors**

***Арчил Важаевич Цискарашвили***

кандидат медицинских наук, заведующий отделением последствий травм опорно-двигательной системы и костно-суставной инфекции № 5, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова (Россия, г. Москва, ул. Приорова, 10)

E-mail: armed05@mail.ru

***Александр Юрьевич Тараскин***

аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова (Россия, г. Москва, ул. Приорова, 10)

E-mail: alet2009@yandex.ru

***Дмитрий Сергеевич Горбатюк***

травматолог-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова (Россия, г. Москва, ул. Приорова, 10)

E-mail: naddis@mail.ru

***Светлана Семеновна Родионова***

доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-клинического центра остеопороза, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н. Н. Приорова (Россия, г. Москва, ул. Приорова, 10)

E-mail: rod06@inbox.ru

***Archil V. Tsiskarashvili***

Candidate of medical sciences, head of the department of consequences of injuries of the musculoskeletal system and bone and joint infection No. 5, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov (10 Priorova street, Moscow, Russia)

***Aleksandr Yu. Taraskin***

Postgraduate student, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov (10 Priorova street, Moscow, Russia)

***Dmitriy S. Gorbatyuk***

Traumatologist-orthopedist, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov (10 Priorova street, Moscow, Russia)

***Svetlana S. Rodionova***

Doctor of medical sciences, professor, head of the scientific and clinical center for osteoporosis, National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov (10 Priorova street, Moscow, Russia)

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.**

**Поступила в редакцию / Received 25.01.2022**

**Поступила после рецензирования и доработки / Revised 19.02.2022**

**Принята к публикации / Accepted 18.03.2022**