

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 615.281-037.86:[616.71-033.2:678.744.355]-092.4
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-6-725-731>

Поступило в редакцию 04.10.2018
Received 04.10.2018

**П. А. Волотовский¹, Д. В. Тапальский², А. А. Ситник¹,
А. И. Козлова², М. А. Герасименко¹**

¹Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, Минск, Республика Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ПОКРЫТИЕ ИМПЛАНТАТОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕТИЛМЕТАКРИЛАТНОГО КОСТНОГО ЦЕМЕНТА *IN VITRO* И *IN VIVO*

(Представлено членом-корреспондентом Н. С. Сердюченко)

Аннотация. Частота рецидивов после костных инфекций в настоящее время высока. Создание конструкции, которая не только позволяет стабилизировать костные отломки, но и обладает антибактериальной активностью, представляется чрезвычайно актуальной и перспективной задачей. Цель исследования – оценить эффективность применения антибактериального покрытия на основе полиметилметакрилатного цемента в эксперименте и при инфицированных несращениях длинных трубчатых костей нижних конечностей. На титановых пластинах сформированы покрытия из костного цемента, импрегнированного антибиотиками. Выполнена отмывка пластин методом последовательных микроразведений в бульоне, оценена концентрация антибиотиков в отмывочных растворах. Антибактериальная активность образцов в отношении чувствительных и множественно-резистентных штаммов *S. aureus* и *P. aeruginosa* оценена двуслойным агаровым методом. В исследование включены 70 пациентов, разделенных на 2 группы: остеосинтез стержнем с блокированием и антибактериальным покрытием (40 пациентов, основная группа) и остеосинтез аппаратом внешней фиксации (30 пациентов, контрольная группа), сопоставимые по возрасту, полу и продолжительности заболевания. Эффективность антибактериального покрытия анализировали по продолжительности системного применения антибактериальных препаратов и наличию рецидивов инфекции. Концентрации меропенема и фосфомицина в отмывочных растворах, полученных при однократной и двукратной обработке образцов, были достаточными для подавления роста контрольных штаммов. Ванкомицин-содержащие образцы обладали достаточной антибактериальной активностью в отношении как метициллинчувствительного (MSSA), так и метициллинрезистентного (MRSA) штаммов *S. aureus*, двукратная отмывка образцов устраняла их бактерицидные свойства. Продолжительность системной антибактериальной терапии в основной группе была статистически значимо меньше, чем в контрольной ($U = 77,5, p < 0,001$), также в основной группе наблюдалось меньше рецидивов инфекции 32,5 % vs. 86,7 % ($\chi^2 = 20,39; p < 0,001$). Покрытия из костного цемента, импрегнированного фосфомицином, меропенемом или ванкомицином, обладают достаточной и длительной антибактериальной активностью, проявляющейся главным образом в отношении антибиотикочувствительных штаммов. Адекватное применение такого покрытия в клинической практике позволяет получить желаемый результат лечения.

Ключевые слова: инфицированные несращения, стержень с блокированием, антибактериальное покрытие, костный цемент, антибиотикорезистентность

Для цитирования: Антибактериальное покрытие имплантатов на основе полиметилметакрилатного костного цемента *in vitro* и *in vivo* / П. А. Волотовский [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 6. – С. 725–731. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-6-725-731>

Pavel A. Volotovskii¹, Dmitry V. Tapalski², Alexander A. Sitnik¹, Anna I. Kozlova², Mikhail A. Gerasimenko¹

¹Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

POLYMETHYLMETHACRYLATE-BASED ANTIBACTERIAL COATING *IN VITRO* AND *IN VIVO*

(Communicated by Corresponding Member Nikolai S. Serduchenko)

Abstract. Nowadays, the infection recurrence rate in osteomyelitis is still high. New hardware not only allowing one to stabilize bone fragments, but also having antibacterial activity seems to be an extremely useful and promising task. The goal of the study was to assess the effectiveness of use of an antibacterial coating based on polymethylmethacrylate cement in experiment and in infected nonunions of long tubular bones of the lower limbs. Bone cement-based coatings impregnated with antibiotics were formed on titanium plates. A plate rinse was carried out; antibiotic concentrations in the rinsed solutions were estimated

by a serial broth microdilution method. The antibacterial activity of control and rinsed samples against the antibiotic-sensitive and multiple-antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* strains was estimated by a bilayer agar method. Clinical part. The study included 70 patients divided into 2 groups: osteosynthesis with antibacterial-coated interlocking nail (40 patients, main group) and osteosynthesis with an external fixation device (30 patients, control group) comparable in age, sex and disease duration. The effectiveness of the antibacterial coating was analyzed by the duration of systemic use of antibiotics and infection recurrence rate. The concentrations of meropenem and phosphomycin in the rinsed solutions obtained at one-fold and two-fold treatments were sufficient to suppress the growth of control strains. Vancomycin-containing samples possessed sufficient antibacterial activity against both methicillin-sensitive (MSSA) and methicillin-resistant (MRSA) *S. aureus* strains, double rinse of the samples eliminated their bactericidal properties. The duration of systemic antibacterial therapy in the main group was statistically significantly lower than in the control group ($U = 77.5, p < 0.001$), and in the main group the infection recurrence rate was lower than 32.5 % vs. 86.7 % ($\chi^2 = 20.39, p < 0.001$). The PMMA-based coating impregnated with phosphomycin, meropenem or vancomycin possesses sufficient and long-lasting antibacterial activity, mainly against antibiotic-sensitive strains. An adequate use of such a coating in clinical practice allows one to obtain the desired result of treatment.

Keywords: infected nonunions, interlocking nail, antibacterial coating, bone cement, antibiotic resistance

For citation: Volotovskii P. A., Tapalski D. V., Sitnik A. A., Kozlova A. I., Gerasimenko M. A. Polymethylmethacrylate-based antibacterial coating *in vitro* and *in vivo*. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2018, vol. 62, no. 6, pp. 725–731 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2018-62-6-725-731>

Введение. При лечении инфицированных переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей перед хирургом стоит несколько ключевых задач: контроль инфекционного процесса, восстановление мягкотканного покрова и сращение костных отломков. Подавление инфекции зависит от качества хирургической обработки очага и применения антибиотиков, действующих на микроорганизмы-возбудители.

Методы местного применения антибиотиков как средства увеличения локальной концентрации антибактериального препарата при минимальной системной токсичности основываются на новаторской работе Н. Buchholz и Н. Engelbrecht [1]. Именно они впервые сообщили, что антибиотики при смешивании с полиметилметакрилатным (ПММА) цементом после его полимеризации элюируются в окружающие ткани. В дальнейшем было описано применение местной антибактериальной терапии в виде пропитанных антибиотиком ПММА-гранул при лечении остеомиелита [2] и открытых переломов [3].

В настоящее время местное применение антибиотиков на различных носителях считается безопасным и эффективным методом, описанным в литературе. Тем не менее, имеется очень мало исследований I уровня (рандомизированные, контролируемые исследования достаточной мощности), поэтому изучение влияния покрытия имплантатов для остеосинтеза антибактериальными веществами не теряет своей актуальности – такие имплантаты одновременно позволяют стабилизировать костные отломки, заполнить так называемое мертвое пространство в очаге инфекции, а также являются источником антибактериального препарата.

Целью данного исследования стало изучение эффективности применения антибактериального покрытия на основе полиметилметакрилатного цемента в эксперименте и у пациентов с инфицированными несращениями длинных трубчатых костей нижних конечностей.

Материалы и методы исследования. В первой, экспериментальной, части исследования импрегнированный антибиотиком (ванкомицин, колистин, меропенем или фосфомицин) ПММА-цемент (Subiton Gun, Laboratorios SL S.A., Аргентина) наносили на пластины из титана марки BT-6. Дополнительно готовили титановые пластины с гентамицин-содержащим костным цементом (Subiton Gun G, Laboratorios SL S.A., Аргентина). В пересчете на 40 г порошкообразного костного цемента используемое в исследовании количество антибиотиков составляло: гентамицин – 0,5 г, ванкомицин – 2 г, колистин – 0,24 г, меропенем – 2 г, фосфомицин – 2 г.

После полимеризации титановые пластины с костным цементом разделяли на 3 группы. Образцы группы 1 не подвергались отмывкам и использовались в качестве контроля. Образцы групп 2 и 3 заливали стерильным изотоническим раствором хлорида натрия (ИХН) в объеме 100 мл и термостатировали в течение 7 суток в шейкере-инкубаторе ES-20 (BioSan, Латвия) при 100 об/мин и 35 °С. Для образцов группы 3 выполнялась повторная отмывка в новом объеме ИХН в течение 7 сут. Концентрации антибиотиков в отмывочных растворах определяли методом последовательных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона по способности подавлять

видимый рост *Escherichia coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *S. aureus* ATCC 29213 с известными паспортными значениями минимальных подавляющих концентраций (МПК) указанных антибиотиков.

Оценку антибактериальной активности нанесенного на титановые пластины костного цемента (для контрольных и отмытых пластин) проводили двухслойным агаровым методом [4]. В качестве тест-культур для инокуляции чашек с пластинами использовали антибиотикочувствительные микроорганизмы из коллекции ATCC (*P. aeruginosa* ATCC 27853 и *S. aureus* ATCC 29213). Дополнительно в исследование включены антибиотикорезистентные штаммы микроорганизмов, выделенные от пациентов с посттравматическим остеомиелитом: *P. aeruginosa* БП-150 (устойчивость к большинству антибиотиков, за исключением полимиксинов, продуцент металло- β -лактамазы VIM) и *S. aureus* 43431 (метициллинрезистентный – MRSA, устойчивость к оксациллину, гентамицину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, тетрациклину, рифампицину).

Чашки инокулировали бактериальными суспензиями (0,5 МакФарланд) с помощью хлопковых тампонов и инкубировали 18 ч при 35 °С. Оценивали наличие и характер роста микроорганизмов на поверхности Мюллер–Хинтон агара в области проекции пластин с покрытиями различного состава.

Во вторую, клиническую, часть исследования были включены 70 пациентов с переломами и ложными суставами бедренной или большеберцовой костей, осложненными остеомиелитом, которые получали лечение в РНПЦ травматологии и ортопедии с 2009 по 2017 г. Пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – 40 пациентов, которым проводили радикальную хирургическую обработку и фиксацию интрамедуллярным стержнем с блокированием и антибактериальным покрытием из полиметилметакрилатного костного цемента. Покрытие стержня готовили по разработанному методу [5] в стерильных условиях операционной на отдельном столе. К костному цементу добавляли термостабильный антибиотик. 2 группа (контрольная) – 30 пациентов, при лечении которых применялась внешняя фиксация по Илизарову. Группы были сопоставимы по возрасту ($U = 591$, $p = 0,92$), полу ($\chi^2 = 1,29$, $p = 0,26$) и продолжительности заболевания ($U = 523$, $p = 0,49$). По типу переломов при первичной травме группы также не различались ($\chi^2 = 1,38$, $p = 0,24$). Патологический процесс у всех пациентов можно было характеризовать как остеомиелит IV степени по классификации Cierny–Mader [6], т. е. диффузный остеомиелит с поражением всего поперечника кости.

Эффективность антибактериального покрытия анализировали по таким показателям, как продолжительность системного применения антибактериальных препаратов и наличие рецидивов инфекции. Всем пациентам антибактериальная терапия назначалась с учетом результатов микробиологического исследования интраоперационных образцов. В ходе оперативного вмешательства из раны брали 2–3 образца мягких тканей и помещали во флаконы с двухфазной средой (HiMedia Laboratories Pvt Ltd), которые затем направляли в микробиологическую лабораторию для выявления микроорганизма-возбудителя и определения чувствительности к антибактериальным препаратам.

Оценка рентгенологических и функциональных результатов не входила в план данного анализа. Для оценки причинно-следственных связей и значимости различий использованы непараметрические статистические методы (Mann–Whitney тест, тест хи-квадрат). Распределение численных величин было отличным от нормального, поэтому средние величины представлены как медиана с 25 % и 75 % квартилями. Статистический анализ выполнен с применением программного пакета Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждения. *Экспериментальная часть.* Результаты определения концентраций антибиотиков в отмывочных растворах представлены в табл. 1. В качестве индикаторных микроорганизмов были выбраны антибиотикочувствительные штаммы ATCC с наименьшими значениями МПК, тем не менее, в ряде случаев создаваемые концентрации антибиотиков не позволяли ингибировать видимый рост тест-культур, что стало ограничением метода. Так, после второй отмывки образцов костного цемента с гентамицином и ванкомицином создаваемых в отмывочном растворе концентраций было недостаточно для подавления роста тест-культур.

Т а б л и ц а 1. Концентрации антибиотиков в отмывочных растворах

T a b l e 1. Antibiotic concentrations in the rinsed solutions

Антибиотик Antibiotic	Индикаторный микроорганизм для определения концентрации антибиотика Indicator microorganism for determination of antibiotic concentration	МПК антибиотика для индикаторного микроорганизма, мкг/мл Minimum overwhelming concentration for indicator microorganism, mkg/ml	Концентрация антибиотика, мкг/мл Antibiotic concentration, mkg/ml	
			7 суток 7 days	14 суток 14 days
Гентамицин	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,5	4	<1
Меропенем	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,016–0,03	16	2
Колистин	<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,5–1	<1	<1
Фосфомицин	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	4	16	8
Ванкомицин	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1	8	<2

Создаваемых в отмывочных растворах концентраций колистина (<1 мкг/мл) было недостаточно для подавления роста *E. coli* ATCC 25922, что может быть связано главным образом с небольшим по сравнению с другими антибиотиками его количеством, которое вносится в костный цемент (0,24 г на 40 г цемента). Наиболее обнадеживающие данные получены для меропенема и фосфомицина, концентрация которых в обоих отмывочных растворах (полученных через 7 и 14 сут. от начала элюции) значительно превышала МПК для антибиотикочувствительных штаммов.

Результаты определения концентраций антибиотиков в отмывочных растворах согласуются с результатами определения антибактериальной активности контрольных и отмытых образцов. Для контрольных образцов, не подвергавшихся отмывке, в большинстве случаев выявлена антибактериальная активность, проявляющаяся отсутствием роста микроорганизмов на питательной среде, как в проекции пластин с покрытием, так и на различном удалении от них. При этом размеры зон подавления роста вокруг пластин коррелировали со значениями МПК антибиотиков исследуемых штаммов (данные не представлены). Исключением явился костный цемент с добавлением гентамицина, который обладал антибактериальной активностью только в отношении *P. aeruginosa* ATCC 27853 (МПК гентамицина 1 мкг/мл) и не подавлял рост экстремально-антибиотикорезистентного клинического изолята *P. aeruginosa* БП-150 (МПК гентамицина >64 мкг/мл).

Однократная отмывка образцов с колистином полностью устраняла их антибактериальную активность, что соответствует литературным данным [7]. Включенные в исследование штаммы *S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) и *S. aureus* 43431 (MRSA) не обладали устойчивостью к гликопептидам (МПК ванкомицина соответственно 1,0 и 0,5 мкг/мл) и демонстрировали сходные результаты при тестировании образцов импрегнированного ванкомицином костного цемента. После однократной 7-дневной отмывки антибактериальная активность ванкомицин-содержащих образцов в отношении *S. aureus* сохранялась, но при этом значительно сокращались размеры зон подавления роста вокруг пластин по сравнению с контрольными образцами. Повторная 7-дневная отмывка полностью устраняла антибактериальную активность.

Клиническая часть. Результаты микробиологического исследования интраоперационных образцов тканей, полученных в рамках клинической части, представлены в табл. 2. Следует отметить, что в основной группе наблюдалось больше пациентов с инфекциями, вызванными грам-отрицательными бактериями, а в группе контроля у большего процента пациентов были высеяны штаммы метициллин-резистентного золотистого стафилококка. Полученные нами данные согласуются с последними сообщениями из литературы [8], которые указывают на все большую распространенность оксациллин-резистентных форм грам-положительных кокков.

Во всех 40 случаях для приготовления антибактериального покрытия использовали ПММА-цемент с фабричным добавлением гентамицина, к которому дополнительно добавляли термостабильный антибиотик (табл. 3). В большинстве случаев использовали ванкомицин.

Продолжительность системной антибактериальной терапии после операции у пациентов основной группы составила 6,0 [6,0; 8,0] недель. Пациенты контрольной группы получали антибиотики на протяжении 16 [12,0; 20,0] недель. Различия были статистически значимы ($U = 77,5$, $p < 0,001$) (рисунки).

Т а б л и ц а 2. Возбудители инфекции у пациентов в группах исследования по данным посевов интраоперационных образцов

T a b l e 2. Infectious agents in the study groups according to the cultures of intraoperative samples

Возбудитель инфекции Infectious agent	Основная группа (n = 40), n (%) Main group (n = 40), n (%)	Контрольная группа (n = 30), n (%) Control group (n = 30), n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i> в т. ч. MRSA	17 (42,5) 3 (7,5)	16 (53,3) 7 (23,3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> в т. ч. MRSE	8 (20,0) 2 (5)	2 (6,66) 1 (3,33)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2,5)	–
<i>Kocuria kristinae</i>	–	1 (3,33)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (5)	–
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2,5)	–
<i>Escherichia coli</i>	1 (2,5)	–
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	1 (3,33)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	–	1 (3,33)
Полимикробная флора	3 (7,5)	2 (6,66)
Нет данных/нет роста	7 (17,5)	6 (20)

Т а б л и ц а 3. Антибактериальные препараты, использованные при приготовлении ПММА-покрытия стержней

T a b l e 3. Antibiotics used for preparation of PMMA-coated nails

Антибиотик Antibiotic	Количество случаев Number of cases
Ванкомицин	23
Цефалоспорины	6
Даптомицин	4
Меропенем	3

Более низкие показатели в основной группе можно связать с тем, что частота рецидивов инфекции после остеосинтеза стержнем с антибактериальным покрытием (13 случаев, или 32,5 %) была значительно ниже ($\chi^2 = 20,39$, $p < 0,001$), чем при лечении в аппарате (26 случаев, или 86,7 %). Столь большой процент инфекционных осложнений в контрольной группе, безусловно, связан с недостаточным уходом за аппаратом внешней фиксации, что нередко наблюдается при лечении пациентов из отдаленных районов [9], не имеющих непосредственного доступа к специализированной травматолого-ортопедической помощи. Кроме того, большой процент рецидивов в контрольной группе может быть связан с более консервативной хирургической обработкой, которая в большинстве случаев сводилась к секвестрэктомии. Так, А. Н. Simpson и соавт. [10] в проспективном исследовании изучали влияние объема хирургической обработки на частоту успешного лечения и обнаружили, что при широкой резекции успех наблюдается в 100 % случаев, а при экономной некрэктомии с биопсией очага в 100 % случаев наступает рецидив. При краевой резекции менее чем 5 мм рецидивы наблюдались в 28 % случаев, причем у всех пациентов былиотягощающие местные или системные факторы (тип В по Cierny–Mader).

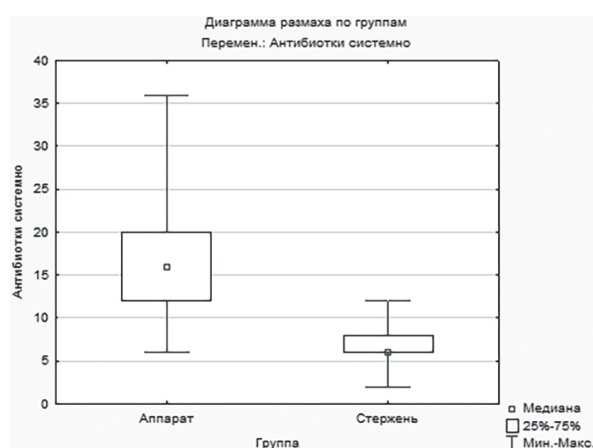


Диаграмма размаха продолжительности системной антибактериальной терапии в основной («Стержень») и контрольной («Аппарат») группах

Box plot showing the duration of systemic antibiotic therapy in the study (right side) and control (left side) groups

Box plot showing the duration of systemic antibiotic therapy in the study (right side) and control (left side) groups

Заклучение. Покрытия из костного цемента, импрегнированного фосфомицином или меропенемом, обладали наиболее выраженной и длительной антибактериальной активностью, которая проявлялась главным образом в отношении антибиотикочувствительных штаммов. Результаты клинической оценки указывают на то, что применение стержней с антибактериальным покрытием хорошо переносилось пациентами. В основной группе продолжительность системной антибактериальной терапии была статистически значимо меньше как и частота рецидивов инфекции. Тем не менее, объем хирургической обработки, несомненно, оказал влияние на полученные результаты.

Список использованных источников

1. Buchholz, H. W. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins / H. W. Buchholz, H. Engelbrecht // *Chirurg.* – 1970. – Vol. 41. – P. 511–515.
2. Klemm, K. W. Antibiotic bead chains / K. W. Klemm // *Clin. Orthop.* – 1993. – Vol. 295. – P. 63–76. <https://doi.org/10.1097/00003086-199310000-00011>
3. Henry, S. L. The prophylactic use of antibiotic impregnated beads in open fractures / S. L. Henry, P. A. Ostermann, D. Seligson // *J. Trauma.* – 1990. – Vol. 30, N 10. – P. 1231–1238. <https://doi.org/10.1097/00005373-199010000-00007>
4. Nanocomposite coatings for implants protection from microbial colonization: formation features, structure, and properties / C. Qi [et al.] // *Surf. Coat. Tech.* – 2017. – Vol. 315. – P. 350–358. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2017.02.066>
5. Волоотовский, П. А. Применение стержней с блокированием и антибактериальным покрытием для лечения инфицированных несращений костей голени / П. А. Волоотовский, А. А. Ситник, А. В. Белецкий // *Мед. журн.* – 2017. – № 4. – С. 38–42.
6. Cierny, G. The classic: a clinical staging system for adult osteomyelitis / G. Cierny, J. T. Mader, J. J. Penninck // *Clin. Orthop.* – 2003. – Vol. 414. – P. 7–24. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000088564.81746.62>
7. Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, *in vitro* study / G. Gasparini [et al.] // *Orthopedics.* – 2014. – Vol. 37, N 11. – P. e999–e1005. <https://doi.org/10.3928/01477447-20141023-57>
8. Jerzy, K. Chronic Osteomyelitis-Bacterial Flora, Antibiotic Sensitivity and Treatment Challenges / K. Jerzy, H. Francis // *Open Orthopaedics J.* – 2018. – Vol. 12, N 1. – P. 153–163. <https://doi.org/10.2174/1874325001812010153>
9. Paley, D. Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique / D. Paley // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1990. – Vol. 250. – P. 81–104. <https://doi.org/10.1097/00003086-199001000-00011>
10. Simpson, A. H. The effect of the extent of surgical resection on infectionfree survival / A. H. Simpson, M. Deakin, J. M. Lathan // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2001. – Vol. 83-B, N 3. – P. 403–407. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.83b3.0830403>

References

1. Buchholz H. W., Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Chirurg*, 1970, vol. 41, pp. 511–515.
2. Klemm K. W. Antibiotic bead chains. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1993, vol. 295, pp. 63–76. <https://doi.org/10.1097/00003086-199310000-00011>
3. Henry S. L., Ostermann P. A., Seligson D. The prophylactic use of antibiotic impregnated beads in open fractures. *Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 1990, vol. 30, no. 10, pp. 1231–1238. <https://doi.org/10.1097/00005373-199010000-00007>
4. Qi C., Rogachev A. V., Tapal'skii D. V., Yarmolenko M. A., Rogachev A. A., Jiang X., Koshanskaya E. V., Vorontsov A. S. Nanocomposite coatings for implants protection from microbial colonization: formation features, structure, and properties. *Surface and Coatings Technology*, 2017, vol. 315, pp. 350–358. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2017.02.066>
5. Volotovskii P. A., Sitnik A. A., Beletskiy A. V. Locked antibiotic-eluting nailing in patients with infected tibial non-unions. *Meditsinskii zhurnal [Medical Journal]*, 2017, no. 4, pp. 38–42 (in Russian).
6. Cierny G., Mader J. T., Penninck J. J. The classic: a clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2003, vol. 414, pp. 7–24. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000088564.81746.62>
7. Gasparini G., De Gori M., Calonego G., Della Bora T., Caroleo B., Galasso O. Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, *in vitro* study. *Orthopedics*, 2014, vol. 37, no. 11, pp. e999–e1005. <https://doi.org/10.3928/01477447-20141023-57>
8. Jerzy K., Francis H. Chronic Osteomyelitis-Bacterial Flora, Antibiotic Sensitivity and Treatment Challenges. *Open Orthopaedics Journal*, 2018, vol. 12, no. 1, pp. 153–163. <https://doi.org/10.2174/1874325001812010153>
9. Paley D. Problems, obstacles, and complications of limb lengthening by the Ilizarov technique. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1990, vol. 250, pp. 81–104. <https://doi.org/10.1097/00003086-199001000-00011>
10. Simpson A. H., Deakin M., Lathan J. M. The effect of the extent of surgical resection on infectionfree survival. *Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 2001, vol. 83-B, no. 3, pp. 403–407. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.83b3.0830403>

Информация об авторах

Волотовский Павел Алексеевич – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Лейтенанта Кижеватова, 60/4, 220024, Минск, Республика Беларусь). E-mail: volotovskii@gmail.com.

Топальский Дмитрий Викторович – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246050, Гомель, Республика Беларусь). E-mail: tapalskiy@yandex.by.

Ситник Александр Александрович – канд. мед. наук, доцент, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Лейтенанта Кижеватова, 60/4, 220024, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alexandre_sitnik@yahoo.com.

Козлова Анна Игоревна – ст. преподаватель. Гомельский государственный медицинский университет (ул. Ланге, 5, 246050, Гомель, Республика Беларусь). E-mail: annika.kozlova2014@yandex.ru.

Герасименко Михаил Александрович – д-р мед. наук, профессор, директор. Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии (ул. Лейтенанта Кижеватова, 60/4, 220024, Минск, Республика Беларусь). E-mail: niito@tut.by.

Information about the authors

Volotovskii Pavel Alexeyevich – Researcher. Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics (60/4, Lieutenant Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: volotovskii@gmail.com.

Tapalskiy Dmitry Viktorovich – Ph. D. (Medicine), Associate professor, Head of the Department. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246050, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: tapalskiy@yandex.by.

Sitnik Alexander Aleksandrovich – Ph. D. (Medicine), Associate professor, Head of the Laboratory. Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics (60/4, Lieutenant Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alexandre_sitnik@yahoo.com.

Kozlova Anna Igorevna – Senior lecturer. Gomel State Medical University (5, Lange Str., 246050, Gomel, Republic of Belarus). E-mail: annika.kozlova2014@yandex.ru.

Gerasimenko Mikhail Aleksandrovich – D. Sc. (Medicine), Professor, Director. Republican Scientific and Practical Centre for Traumatology and Orthopedics (60/4, Lieutenant Kizhevato Str., 220024, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: niito@tut.by.