

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛОКАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОСТЕОМИЕЛИТА (обзор литературы)

С.А. Божкова, А.А. Новокшенова, В.А. Конев

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427

Реферат

Вопросы рационального применения антибактериальных препаратов при лечении инфекции костей и суставов до настоящего времени не имеют окончательных ответов. Локальная доставка антибиотиков в очаг инфекции костей и суставов позволяет добиться эффективных концентраций препаратов без развития токсического действия и является важным дополнением к системной антибиотикотерапии. В результате поиска в системах PubMed (1995–2015 гг.) и eLIBRARY (2005–2015 гг.) собраны данные об остеозамещающих материалах, используемых для локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита в условиях эксперимента и в клинической практике. Данные научных исследований приведены в соответствии с группами материалов: цементы на основе полиметилметакрилата, костные трансплантаты, деминерализованный костный матрикс, биокерамика, природные и синтетические полимеры, комбинированные транспортные системы для антибиотиков. До настоящего времени большинство указанных веществ изучены только в эксперименте, и лишь ограниченный перечень материалов зарегистрирован для применения в клинической практике. Информированность практикующих врачей о существующих методах местной антибактериальной терапии является залогом развития современного комплексного подхода к терапии инфекционных осложнений после ортопедических операций.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, остеомиелит, локальная антибиотикотерапия, остеозамещающие материалы, высвобождение антибиотиков.

В течение последних десятилетий во всем мире отмечается увеличение количества операций эндопротезирования крупных суставов. Несмотря на постоянное совершенствование хирургических методов и использование антибиотикопрофилактики, проблема развития перипротезной инфекции (ППИ) остается до конца не решенной. По данным зарубежных авторов, частота инфекции протезированного сустава после первичного эндопротезирования составляет 0,3–3,0% [16, 17, 69]. По данным отечественных исследователей, этот показатель значительно выше – 5–6% [12]. Гораздо хуже прогнозы для ревизионных операций, после которых инфекционные осложнения развиваются в 2,6–4,8% случаев, а после ревизионной операции по поводу инфекционного процесса рецидивы развиваются в 23,2–35,9% случаев [8, 49]. Аналогичные данные приводят S. Jafari с соавторами, которые показали, что после ревизионной операции по поводу инфекционного процесса в области хирургического вмешательства 5-летняя выживаемость

эндопротеза составляет только 67%, тогда как при асептических процессах – 84,8% [39]. Стоимость лечения ППИ в 5–7 раз превосходит стоимость самой первичной операции [68].

Инфекционные осложнения при эндопротезировании могут приводить к развитию хронического остеомиелита, а в случае генерализации инфекции и развития синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса – к летальному исходу. Кроме того, длительно текущая хроническая инфекция костей может приводить к таким осложнениям, как амилоидоз почек, дистрофические изменения паренхиматозных органов и развитие септикопиемических очагов. К примеру, S. Nishimura с соавторами описали развитие вторичного амилоидоза почек у пациентки 75 лет на фоне недиагностированной ранее хронической ППИ в области тазобедренного сустава [63].

Самым важным компонентом лечения ППИ, особенно в случае развития остеомиелита, является хирургическая санация очага с удалением

Божкова С.А., Новокшенова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015; (3):92-107.

Божкова Светлана Анатольевна. Ул. Ак. Байкова, д. 8, Санкт-Петербург, Россия, 195427; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

1 Рукопись поступила: 28.07.2015; принята в печать: 14.08.2015

некротизированных и лишенных кровоснабжения фрагментов кости, которые в данном случае представляют собой инородное тело и служат местом формирования микробных биопленок. Но даже после тщательной санации до уровня жизнеспособной кровоснабжаемой костной ткани в области оперативного вмешательства остаются микроорганизмы, преимущественно в виде планктонных форм и фрагментов механически поврежденных биопленок, на борьбу с которыми направлено действие системной антибактериальной терапии – второго компонента лечения ППИ. Однако минимальные концентрации антибиотиков для эрадикации биопленок зачастую превышают минимальные подавляющие концентрации (МПК) для планктонных форм бактерий в тысячу раз [65, 83, 86, 87]. В связи с этим системное введение антибиотиков, к которым возбудитель продемонстрировал чувствительность *in vitro* при рутинном бактериологическом исследовании, не позволит создать необходимые эффективные концентрации в очаге инфекции. Массивная системная антибиотикотерапия неминуемо приведет к развитию токсического действия.

Альтернативой системному введению больших доз антибиотиков является комбинация системной и местной антибактериальной терапии. Считается, что антибиотик, высвобождающийся непосредственно в очаге инфекции в концентрации, превышающей МПК для конкретного микроорганизма, напрямую уничтожает планктонные формы бактерий и дополнительно повреждает микробные биопленки, тем самым облегчая работу для антибиотиков, применяемых системно. Кроме того, высокая локальная концентрация позволяет препаратам проникать в некротизированные ткани и участки с плохим кровоснабжением путем диффузии [75, 87].

Возможность создавать высокие концентрации антибактериальных препаратов в костной ткани с помощью различных импрегнированных антибиотиками остеозамещающих материалов существует давно. Нами был проведен поиск в системах PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, 1995–2015 гг.) и eLIBRARY (<http://elibrary.ru>, 2005–2015 гг.), собраны и проанализированы данные об остеозамещающих материалах, используемых для локальной антибиотикотерапии ППИ и остеомиелита в условиях эксперимента и в клинической практике. Среди этих материалов можно выделить нерассасывающиеся (цементы на основе полиметилметакрилата) и биодеградируемые материалы (костные трансплантаты, деминерализованный костный матрикс, материалы на

основе биокерамики, природные и синтетические полимеры, комбинированные транспортные системы для антибиотиков).

Костный цемент на основе полиметилметакрилата

До настоящего времени золотым стандартом лечения инфекции протезированных суставов является применение импрегнированных антибиотиком цементных спейсеров на основе полиметилметакрилата (ПММА) [6, 24, 32, 45, 80]. На практике используются как готовые антибиотикосодержащие цементы, так и цементы, требующие смешивания компонентов непосредственно во время операции [6]. На основании анализа 1525 случаев ППИ коленного сустава и 1925 случаев ППИ тазобедренного сустава не было выявлено существенных различий в функциональных результатах и частоте развития инфекционных осложнений при использовании готовых костных цементов или цементов, смешиваемых с антибиотиками вручную [9]. Самостоятельное смешивание компонентов обычно обходится дешевле, чем готовые антибиотикосодержащие цементы [44].

Готовые цементы обычно содержат небольшое количество антибиотика и подходят скорее для профилактики ППИ [87]. Имеются научные работы, показывающие, что добавление антибиотика к готовому антибиотикосодержащему цементу повышает элюцию препарата из спейсера и позволяет добиться высвобождения практически всей дозы импрегнированного антибиотика [30, 87].

Для создания эффективной концентрации в очаге инфекции в цемент могут быть добавлены только антибиотики, обладающие определенными физическими свойствами: термостабильностью, позволяющей сохранить активность в условиях нагревания цемента до 70–120°C в процессе полимеризации, и водорастворимостью, обеспечивающей выделение антибиотика в окружающие цемент ткани [26]. Кроме того, добавляемые антибиотики должны действовать бактерицидно в отношении ведущих возбудителей инфекции костей и суставов и быть активными в отношении внутриклеточно расположенных микроорганизмов.

Наиболее часто для локального применения в составе костного цемента во всем мире используют гентамицин, тобрамицин и ванкомицин благодаря их физическим свойствам и активности в отношении большинства возбудителей ППИ. Однако к настоящему времени накоплены данные о возможности применения для локальной этиотропной антимикробной терапии широкого перечня других термостабиль-

ных антибиотиков в составе костного цемента: цефазолин, цефуроксим, цефтазидим, цефотаксим, цефтаролин, ципрофлоксацин, клиндамицин, эритромицин, колистин, пиперациллин/тазобактам, азтреонам, тазобактам, линезолид, меропенем, даптомицин, амфотерицин, вориконазол [32].

Основные свойства импрегнированного антибиотиком цемента, интересующие хирурга, – это прочность изготовленного спейсера и высвобождение антибиотика. Существует международный стандарт ISO 5833:2002, в соответствии с которым костный цемент, используемый для постоянной фиксации, должен иметь предел прочности на сжатие не менее 70 МПа [13]. Общеизвестно, что при увеличении количества антибиотика снижается прочность цемента [21]. На сегодняшний день нет четких рекомендаций относительно дозы того или иного антибиотика в составе костного цемента и не существует единого мнения среди хирургов, какая техника смешивания компонентов костного цемента является единственно правильной. Известно, что добавление более 4,5 г антибиотика к 40 г цемента приводит к значительному снижению прочности спейсера и повышает риск его разрушения. В большинстве случаев при лечении ППИ именно высвобождение антибиотика является основной задачей антибиотикосодержащего спейсера, а его опорная функция является второстепенной.

К основным факторам, влияющим на высвобождение антибиотика из спейсера, относятся вязкость и пористость костного цемента, форма и площадь поверхности спейсера, вид антибиотика, его количество и техника смешивания компонентов [58]. Большинство хирургов предпочитают следующую методику: смешивание цементного порошка и жидкого мономера в течение 30 с вручную, без использования вакуума, так как пузырьки воздуха, образующиеся при таком способе, обеспечивают лучшее высвобождение антибиотика, и дальнейшее добавление антибиотика небольшими порциями [9].

На наш взгляд, при неравномерном распределении антибиотика по цементному спейсеру остается открытым вопрос о возможном токсическом действии высоких концентраций антибиотиков на окружающие ткани. К примеру, согласно инструкции по применению, ванкомицин запрещено вводить болюсно или внутримышечно ввиду болезненности и возможного некроза в месте введения. Несмотря на это, данный препарат широко используют для локальной антибактериальной терапии при лечении инфекции костей и суставов.

Необходимо помнить о том, что высвобождение малого количества антибактериального препарата не позволяет достичь его эффективных концентраций в зоне оперативного вмешательства, не препятствует формированию микробных биопленок на самом цементном спейсере [62, 78] и способствует хронизации инфекционного процесса и селекции резистентных штаммов возбудителей.

Максимальное количество антибиотика высвобождается из спейсера в течение первых 24–72 ч после операции [55], что можно объяснить эрозией поверхностных слоев цемента под влиянием окружающей жидкости и механических воздействий [80]. Дальнейшая элюция антибиотика в течение недель зависит от свойств используемого костного цемента. Группа исследователей показала статистически значимое увеличение высвобождения ванкомицина при увеличении дозы тобрамицина в комбинации с 2,4 г до 3,6 г [18]. По-видимому, комбинация антибиотиков в спейсере может влиять на высвобождение каждого агента в отдельности. При растворении одного антибиотика увеличивается пористость и изменяется поверхность спейсера, что увеличивает элюирование другого антимикробного препарата.

Для профилактики ППИ при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов цементы на основе ПММА, содержащие низкие дозы антибиотиков, в европейских странах применяют в течение многих лет [36]. По данным норвежского регистра эндопротезирования тазобедренного сустава, наименьшее число ревизионных операций, в том числе связанных с ППИ, было выполнено в группе, где при первичной операции для профилактики применялись и системные антибиотики, и импрегнированный антибиотиками цемент [31]. Однако в США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов до настоящего времени не одобрило применение цемента с антибиотиком при первичном эндопротезировании [36].

Несмотря на широкое использование во всем мире, цементы на основе ПММА имеют следующие недостатки:

- материал не является биodeградируемым, а значит на его поверхности может формироваться биопленка;
- при удалении цементного спейсера неизбежно происходит значительное повреждение костной ткани;
- только небольшая часть импрегнированного антибиотика может высвободиться в ткани (около 10% [87]);

– в связи с тем, что элюция антибиотика происходит путем диффузии через поры и микротрещинки в цементе, а не за счет его биодеградации, параметры высвобождения препарата могут сильно варьировать [80], и во время латентной фазы высвобождения антибиотика его концентрация зачастую неэффективна в отношении возбудителей. Кроме того, при смешивании цемента и антибиотика вручную перед операцией изменяются гарантированные производителем характеристики материала, и результат может быть непредсказуем.

Нельзя исключить, что многолетнее широкое применение гентамицина в составе костного цемента для профилактики ППИ приводит к росту штаммов, резистентных к данному антибиотику. К примеру, в стационаре травматолого-ортопедического профилиза период 2010–2012 гг. доля гентамицин-резистентных штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*E. cloacae*, *K. pneumoniae* и *E. coli*) составила 42,3% в случае отсутствия у них β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и 100% для продуцентов БЛРС, несмотря на отсутствие гентамицина в формулярном перечне ЛПУ [3].

Биодеградируемые материалы

Костные трансплантаты. Биодеградируемые материалы лишены многих недостатков костного цемента. Для лечения ППИ, особенно после удаления инфицированного эндопротеза тазобедренного сустава, возможно использование костных трансплантатов, импрегнированных антибиотиками [83, 85]. По сравнению с ПММА костные трансплантаты могут вмещать в себя значительно большее количество препарата. При использовании высокоочищенной губчатой кости концентрации препаратов остаются высокими в течение нескольких недель [82]. К.А. Michalak с соавторами для введения антибиотиков в губчатую кость предложили использовать ионофорез [59]. Преимуществом костных трансплантатов является отсутствие необходимости удаления остеозамещающего материала и улучшение состояния кости в стенке дефекта за счет постепенного замещения трансплантата костной тканью (по сравнению с цементом на основе ПММА, при удалении которого неизбежно происходит грубое повреждение кости). Н. Winkler указывает на возможность выполнения одностадийного лечения ППИ с использованием импрегнированных антибиотиком костных трансплантатов [83, 84]. М.А. Buttaro с соавторами показали, что при использовании измельченной головки бедренной кости, импрегнированной 1 г ванкомицина, локальная концентрация ванкомицина

в 35 раз превышала концентрацию, которую можно достичь с помощью цемента на основе ПММА [22]. Для усиления антибактериального эффекта дополнительно применяли ПММА с аминогликозидами. При этом, несмотря на высокие локальные концентрации, не наблюдалось нефротоксичности, характерной для ванкомицина и аминогликозидов.

Другим материалом на основе аллогенной костной ткани является деминерализованный костный матрикс (ДКМ), состоящий из костного коллагена и небольшого количества водорастворимых белков. ДКМ полностью замещается костной тканью как при помещении в область костного повреждения, так и при эктопической имплантации, стимулируя остеогенез благодаря наличию особого белка-индуктора [37]. По сравнению с костными трансплантатами этот материал отличает простота приготовления и устойчивость к инфекции. С. Ketonis с соавторами предложили использовать модифицированный ДКМ для профилактики ППИ [42]. Для этого с помощью иммуногистохимических методов молекулы ванкомицина присоединили к белкам на поверхности деминерализованной кости, превратив костные фрагменты в особый материал с биоактивной поверхностью, препятствующей адгезии микроорганизмов и формированию биоопленок.

Недостатками остеозамещающих материалов на основе натуральной кости является сложность заготовки трансплантатов, возможность передачи гемоконтактной вирусной инфекции, юридические и этические ограничения, а в случае аутокости – ограниченные ресурсы донорских зон, опасность переломов и хронических болевых синдромов в месте забора донорского материала [11].

Биокерамика. Указанных выше недостатков лишены различные виды биокерамики – большая группа материалов на основе неорганических соединений, обладающих остеокондуктивностью, то есть способностью формировать «каркас» для образования костной ткани в области дефекта.

Для депонирования лекарственных препаратов наиболее часто используется биокерамика на основе сульфатов и фосфатов кальция. Сульфат кальция применяют для замещения костных дефектов в течение многих лет благодаря его пластичности и полной резорбции с последующим ремоделированием и формированием новой костной ткани. Сегодня это наиболее доступный биодеградирующий материал для клинической практики.

Т.М. Turner с соавторами в эксперименте *in vivo* на собаках показали, что при использова-

нии импрегнированных тобрамицином гранул, изготовленных из сульфата кальция, к 14-му дню наблюдений концентрация антибиотика в тканях была 2–4 $\mu\text{г}/\text{мл}$, а к 28-му дню оставалась выше 0,1 $\mu\text{г}/\text{мл}$ [79]. С.Л. Nelson с соавторами изучали возможность лечения экспериментального остеомиелита у кроликов при помощи импрегнированного тобрамицином сульфата кальция [60]. Наилучший результат (эрадикация инфекции в 11 из 13 случаев) был получен в группе, где проводили хирургическую санацию и местную антибактериальную терапию с помощью сульфата кальция, нагруженного тобрамицином (10 масс%). В группе, где использовалась хирургическая санация, сульфат кальция без антибиотика и системная антибактериальная терапия (тобрамицин внутримышечно) положительного результата добились в 5 случаях из 14; санация и сульфат кальция без антибиотика – 3 из 13; только санация – 5 из 12. Концентрация антибиотика в экссудате при применении сульфата кальция с тобрамицином в первые сутки составила $11868 \pm 439,8$ $\mu\text{г}/\text{мл}$ и снизилась до $2,5 \pm 3,4$ $\mu\text{г}/\text{мл}$ к 7-му дню. Концентрация в плазме крови была максимальной через 3 часа после операции ($5,87 \pm 4,13$ $\mu\text{г}/\text{мл}$) и не определялась через сутки после операции [60].

Одним из материалов на основе сульфата кальция, зарегистрированных в РФ, является Osteoset [7, 11]. S. Gitelis и G.B. Vreback исследовали эффективность использования импрегнированного антибиотиками материала Osteoset на 6 пациентах с хроническим остеомиелитом на фоне парентерального курса антибиотикотерапии в течение 6 недель после операции [33]. В 5 случаях был добавлен тобрамицин, в одном случае – тобрамицин и ванкомицин (в зависимости от выявленных возбудителей). Срок наблюдения в данном исследовании составил 28 мес. У всех пациентов достигли купирования инфекции и восстановления костной ткани в области остеомиелитического дефекта [33]. W.T. Jia с соавторами изучали импрегнированный тейкопланином Osteoset *in vitro* и *in vivo* [40]. Тейкопланин – антистафилококковый антибиотик из группы гликопептидов, как и ванкомицин, широко применяемый для лечения остеомиелита в Европе. Исследование выделения тейкопланина из гранул показало, что в первые сутки выделилось примерно 50% всего импрегнированного антибиотика со средней максимальной концентрацией 1053,89 $\mu\text{г}/\text{мл}$. Затем скорость выделения антибиотика снизилась: к 9-м суткам выделилось примерно 83% с концентрацией 355,68 $\mu\text{г}/\text{мл}$. Элюция тейкопланина сохранялась до 29-го дня, при этом концентрация выделившегося тейкопланина

превышала МПК для MRSA на протяжении 3 недель. Также авторы показали, что выделяемый тейкопланин обладает теми же свойствами, что и тейкопланин, не подвергавшийся импрегнированию. Иными словами, антибиотик не терял своих антимикробных свойств в процессе изготовления гранул. Локальная концентрация тейкопланина была ниже токсичной и ниже концентрации, при которой происходит замедление регенерации костной ткани. Исследование *in vivo* проводили на кроликах с остеомиелитом, обусловленным MRSA. В группах, где использовался тейкопланин внутривенно и в виде локальной терапии, у всех кроликов в течение месяца после операции не было рецидива инфекционного процесса [40].

Одним из серьезных недостатков сульфата кальция является его цитотоксичность [47, 72], которая приводит к развитию локального воспаления [23], что может быть причиной обильного отделяемого из послеоперационной раны [80]. К другим недостаткам данного материала исследователи относят низкую способность стимуляции регенерации костной ткани, низкую прочность, слишком быстрое рассасывание [29].

Структурными аналогами минерального компонента костного вещества являются биологически активные кальцийфосфатные материалы на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата (ТКФ) [2], которые также достаточно часто используются для локальной антибактериальной терапии в ортопедии и травматологии. ТКФ полностью резорбируется в течение 6 недель и, как сульфат кальция, слишком быстро высвобождает антибиотики [80]. Ряд факторов, таких как кровоснабжение, качество кости, размер дефекта, наличие фиброзных тканей, могут оказывать влияние на резорбцию остеозамещающего материала и остеогенез.

G.S. Maier с соавторами показали, что материалы Cerasorb и Cerasorb M, состоящие из трикальцийфосфата с различным размером пор, высвобождают ванкомицин и гентамицин в концентрации, превышающей МПК для стафилококков, только в течение 4 и 5 дней соответственно [54]. L.D. Silverman с соавторами нашли способ замедлить высвобождение антибиотика из быстро деградирующего ТКФ с помощью добавления к нему коллагена и сгустков крови вместе с тромбином или аспиратом костного мозга [75]. Элюция гентамицина в этих экспериментах продолжалась до 2 недель, и в течение 13 дней концентрация гентамицина оставалась выше 2 $\mu\text{г}/\text{мл}$.

По данным некоторых исследователей, при использовании для замещения костных дефектов

ТКФ или сульфата кальция на границе быстро резорбируемого материала и медленно регенерирующей кости формируется слой фиброзной ткани, что может нарушать восстановление дефекта и служить причиной переломов [34, 43]. Гидроксиапатит дольше сохраняется в организме после имплантации [23] и обладает большей прочностью, чем трикальцийфосфат. Таким образом, комбинация гидроксиапатита с ТКФ или сульфатом кальция в различных пропорциях позволяет добиться оптимальных сроков биодеградации и замещения материала полноценной костной тканью. Кальцийфосфатные материалы и цемент на основе фосфатов кальция выгодно отличаются от сульфата кальция низкой цитотоксичностью и остеоиндуктивными свойствами, то есть способностью не только служить каркасом для восстановления кости, но и активировать маркеры остеогенеза и факторы роста костной ткани [80].

Важное значение имеет также размер частиц фосфата кальция, из которых состоит материал. В организме частицы гидроксиапатита и ТКФ имеют наноразмер [19]. Следовательно, материалы, в которых фосфат кальция содержится в виде наночастиц, обладают преимуществом перед микроразмерными материалами. Нанокристаллы фосфата кальция также обладают большей прочностью [2]. Кроме того, большая площадь общей поверхности по сравнению с микронизированным фосфатом кальция обеспечивает высвобождение большего количества импрегнированного антибиотика [80].

J.L. Jiang с соавторами показали, что концентрация ванкомицина, высвобождаемого из гранул микроразмерного фосфата кальция была ниже МПК для MRSA на 10-й день наблюдений, в то время как нанокристаллический фосфат кальция поддерживал концентрацию ванкомицина выше МПК в течение 12 недель [41]. Другие исследователи изучали высвобождение гентамицина из двухфазного кальцийфосфатного цемента, представляющего собой гидроксиапатит, покрытый α -трикальцийфосфатом. Вместо чистого водного раствора при смешивании цемента использовали водный раствор гентамицина. Подготовили образцы, содержащие 0%, 4%, 8% и 16% гентамицина по массе. Вслед за быстрой фазой элюции антибиотика (24 часа) наблюдалась фаза замедленного высвобождения, на 30-й день наблюдений концентрация гентамицина составила $7,11 \pm 1,01$; $12,76 \pm 1,03$; $28,76 \pm 1,56$ $\mu\text{г/мл}$ соответственно [77]. В.М. Schareg и S.M. Sanicola изучали *in vitro* выделение ванкомицина из композитного материала, состоящего из фосфата и сульфата кальция [73]. В течение 3 недель концентрация

ванкомицина оставалась эффективной и на 21-й день составляла 13, 14, 19, 15 $\mu\text{г/мл}$ в нескольких измерениях; на 22-й день – 0, 4, 5, 3 $\mu\text{г/мл}$; на 23-й день – не определялась.

Еще одним остеозамещающим материалом является биоактивное стекло – материал из группы биокерамики, отличающийся наличием собственной антибактериальной активности за счет выделения ионов кальция, натрия, фосфатов и силикатов, которые повышают рН и осмотическое давление в окружающей среде, препятствуя адгезии микроорганизмов [15]. Кроме того, биостекло обладает osteoconductive свойствами, стимулирует ангиогенез [27] и способствует заживлению ран [50]. В последние годы появляются работы, показывающие, что различные варианты биостекла имеют большой потенциал в лечении хронического остеомиелита. Исследование *in vitro* показало выраженную антибактериальную активность биоактивного стекла BAG-S53P4 в отношении клинических штаммов возбудителей хронического остеомиелита: MRSA, MRSE, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Эффективность применения биостекла для лечения хронического остеомиелита у 27 пациентов составила 88,9% за двухлетний период наблюдения [27]. Повидимому, высокий процент успеха обусловлен влиянием биостекла на микробные биопленки, что было в последующем подтверждено в отношении клинических штаммов MRSA и *Pseudomonas aeruginosa* [28]. Биоактивное стекло также может быть использовано для доставки антибиотиков непосредственно в очаг инфекции. X. Liu с соавторами на примере боратного стекла показали, что весь импрегнированный ванкомицин высвобождается практически полностью в течение 4 дней после имплантации материала [51]. К сожалению, до настоящего времени остеозамещающие материалы на основе биоактивного стекла не зарегистрированы для клинического применения в РФ.

H. Ding с соавторами изучали инъекционный цемент, представляющий собой композитный материал на основе боратного стекла и хитозана, импрегнированного ванкомицином [25]. Сравнение проводили с инъекционным цементом на основе сульфата кальция, также импрегнированного ванкомицином, и этим же препаратом, вводимым внутривенно. Элюция антибиотика из композитного биоматериала в концентрации, превышающей МПК для MRSA (1 $\mu\text{г/мл}$), продолжалась более 30 дней, причем фаза быстрого высвобождения составила 2 суток, за которые выделилось 44% всего препарата. Из цемента на основе сульфата кальция ванкомицин в эффективной концентрации

выделялся более 21 дня. При исследовании *in vivo* на кроликах не было выявлено признаков токсичности, связанных с действием ванкомицина и/или с повышением концентрации бора. В группе цемента на основе боратного стекла и хитозана микробиологически подтвержденная эрадикация MRSA через 2 месяца после введения цемента наступила у 14 из 16 кроликов; в группе сульфата кальция – у 13 из 16; в группе только системного применения ванкомицина – у 7 из 16.

Природные полимеры – обширная группа материалов, применяемых в экспериментах *in vivo* и *in vitro* для лечения остеомиелита. Наиболее изученным биополимером является коллаген. Кроме того, в литературе имеются данные об исследованиях возможности применения для локальной антибиотикотерапии инфекции костей и суставов других биополимеров: хитозана, пектина, амилозы, альгината, гиалуроновой кислоты, различных биогелей. Ввиду того, что опыт применения указанных материалов ограничивается только научными экспериментами, существуют определенные сложности в интерпретации результатов, полученных при их исследовании в качестве транспортных систем для антибиотиков.

Коллаген используют в качестве альтернативы ПММА для доставки антибиотиков в очаг инфекции с 1980-х годов [80]. По мнению J. Hettfleisch и H. Schöttle, а также V. Mendel с соавторами, материалы на основе коллагена могут быть более эффективны, чем ПММА, в качестве носителя антибиотика при лечении остеомиелита [38, 56]. О.П. Живцов и В.Н. Митрофанов с успехом использовали в лечении полостных форм остеомиелита у пациентов коллаген, импрегнированный гентамицином (Коллатамп ИГ) [5, 10]. Тем не менее в настоящее время коллаген в виде губки или флиса чаще применяется в лечении ран или при инфекции мягких тканей. Так как в большинстве случаев материал получают из кожи или сухожилий животных, основным недостатком коллагена является его высокая иммуногенность [29], которая провоцирует выраженное локальное воспаление в месте имплантации [80], что может способствовать обильной экссудации и нарушать заживление послеоперационной раны. Кроме того, для коллагена свойственна неравномерная биодеградация, что является причиной неконтролируемого высвобождения импрегнированного антибиотика. T.S. Sørensen с соавторами ещё в 1990 г. показали, что за первые 1,5 часа из коллагена высвобождается 95% всего импрегнированного гентамицина [76]. По этим причинам коллаген в чистом виде не рекомендуется ис-

пользовать для локальной антибиотикотерапии в ортопедии и травматологии. На его основе создаются композитные материалы, в которых удается достичь замедленного высвобождения антимикробных препаратов, а иммуногенность снижена [80].

Большой интерес представляет собой хитозан – природный полисахарид, получаемый из хитина, обладающей собственной антибактериальной активностью (бактериостатическим действием) за счет взаимодействия зарядов на поверхности материала и клеток организма, изменения проницаемости клеточных мембран, а также за счет ингибирования синтеза РНК [4, 29, 64]. S.P. Noel с соавторами показали, что хитозановые диски, импрегнированные даптомицином или амикацином, способны высвобождать антибиотики более 3 суток в концентрации, превышающей МПК для стафилококков и *Pseudomonas aeruginosa* [64]. Авторы считают, что необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы добиться более замедленного высвобождения. Хитозан является перспективным материалом для биохимической модификации благодаря наличию в его структуре множества функциональных групп, которые могут быть замещены [67]. По этой же причине на основе хитозана возможно создание различных композитных материалов с определенными свойствами, такими как замедленная биодеградация и контролируемое высвобождение лекарственных препаратов.

Синтетические полимеры отличаются от природных, в первую очередь, более продолжительным периодом деградации в организме, что позволяет достигать замедленного и контролируемого высвобождения импрегнированных антибиотиков. Наиболее изучены в качестве носителя антибиотиков для локальной терапии остеомиелита производные полигликолевой кислоты и поли-L-молочной кислоты (poly(glycolic) acid, PGA; poly-(L-lactic) acid, PLLA; poly-(lactide-glycolide) acid, PLGA) [23, 80] и поли-(ε-капролактон) [14, 46]. В условиях организма эти материалы распадаются в течение нескольких недель/месяцев [29].

В последние годы активно изучается возможность создания наноразмерных синтетических полимеров для доставки антибиотиков через клеточную мембрану непосредственно к внутриклеточно расположенным возбудителям [29]. R. Pillai с соавторами в экспериментах с остеобластами мышцы показали, что наночастицы PLGA, импрегнированные нафциллином, могут уничтожать или снижать количество внутриклеточно расположенных бактерий всего через 48 часов инкубации [70]. V. Uskoković

с соавторами изучали наноразмерный фосфат кальция с покрытием из поли-(D, L-лактида-когликолида) в качестве носителя клиндамицина и показали, что антибиотик выделяется в достаточно высокой концентрации в течение 30 дней [81]. Еще одно важное свойство синтетических полимеров на основе PLGA – возможность влиять на профиль растворимости вещества (а значит, и профиль высвобождения антибиотика) в организме путем изменения соотношения полилактида и полигликолида. Полилактид растворяется в пределах от 3 месяцев до года. Чем больше в структуре PLGA более растворимого полигликолида, тем быстрее полимер будет биодеградировать [80].

А.М. Le Ray с соавторами использовали в качестве носителя ванкомицина микрочастицы поли-(ε-капролактона) и показали эффективность этого материала в лечении хронического остеомиелита на кроликах, а также установили профиль высвобождения антибиотика из микрочастиц *in vitro*: к 21-му дню выделилось только 56,4% импрегнированного ванкомицина [46].

У производных полилактида/полигликолида имеются свои недостатки. В ряде работ отмечается, что в процессе биодеградации этих полимеров происходит образование кислых продуктов, которые понижают pH среды и препятствуют регенерации костной ткани [20, 35]. Кроме того, снижение pH окружающей среды может неблагоприятно повлиять на эффективность выделяемых антимикробных препаратов. К примеру, МПК клиндамицина в отношении *S. aureus* увеличивается в 16 раз при снижении pH среды с 7,4 до 5,5 [48].

D. Neut с соавторами изучали лишенный этого недостатка полимер поли-(триметиленкарбонат) с гентамицином [61]. *In vitro* за 14 дней наблюдения высвобождение гентамицина из полимерных дисков (60%) и ингибирование роста биопленок *S. aureus* (80%) были схожи с результатами, полученными при использовании готовых цементных шариков из ПММА, импрегнированного гентамицином.

Также в научных исследованиях лечения остеомиелита использовались и другие биодеградируемые синтетические полимеры: полиамидные волокна, полигидроксиалканоаты, полиангидриды. Активно ведутся разработки новых материалов, состоящих из нескольких полимеров и объединяющих их преимущества.

К недостаткам всех синтетических полимеров можно отнести отсутствие стандартизированного метода стерилизации, при котором бы не происходило частичное повреждение структуры полимера [80].

Композитные материалы представляют собой комбинацию нескольких остеозамещающих материалов, благодаря которой достигаются те или иные оптимальные свойства: прочность, регенерация костной ткани, регулируемая скорость биодеградации, контролируемое высвобождение импрегнированных лекарственных препаратов. Многие авторы сходятся во мнении, что за композитами – будущее локальной антибактериальной терапии остеомиелита и перипротезной инфекции.

P. Shi с соавторами показали эффективность в лечении остеомиелита композитного материала, представляющего собой гранулы из хитозана, наноразмерного гидроксиапатита и импрегнированных гентамицином микросфер, состоящих из этилцеллюлозы [74]. Элюция гентамицина продолжалась 49 дней *in vitro* и 45 дней в эксперименте на кроликах. T. Ma с соавторами изучали возможность применения в лечении хронических бактериальных инфекций нового материала, состоящего из наногидроксиапатита, хитозана и конжакового глюкоманнана и содержащего ванкомицин в составе катионных липосом. Авторы показали, что ванкомицин в составе липосом лучше высвобождается из материала-носителя, чем свободный ванкомицин, а регулирование количества конжакового глюкоманнана и липосом влияет на профиль высвобождения антибиотика [52].

О.П. Живцов и В.Н. Митрофанов получили хорошие результаты при использовании в лечении остеомиелита материала отечественного производства Коллапан, состоящего из гидроксиапатита и коллагена, импрегнированного антимикробным средством (существуют варианты с добавлением линкомицина, гентамицина, метронидазола, цефотаксима, рифампицина, диоксидаина, изониазида и коллоидного серебра) [5]. Однако необходимы дальнейшие исследования параметров высвобождения антибиотиков из данного материала с целью сопоставления концентрации высвобождаемого препарата с его МПК в отношении конкретных возбудителей перипротезной инфекции [1].

Перспективным направлением в создании комбинированных остеозамещающих материалов является добавление рекомбинантных костных морфогенетических белков, стволовых клеток и факторов роста. Интересную модель гипотетического композитного материала предложили X. Ma с соавторами [53]. Авторы описали тераностические наночастицы, имеющие в составе или на своей поверхности различные функциональные группы, обеспечивающие одновременно и лечение (наличие лекарственного средства), и репаративные процессы в костной

ткани (остеокондуктивные материалы), и возможность диагностики (флуоресцентные метки и пр.) характера повреждения. Такой материал обладает способностью не просто продолжительно высвободить импрегнированное лекарственное средство, а действовать многоступенчато в соответствии со стадией репаративного процесса.

Кроме непосредственно лечения ППИ, импрегнированные антибиотиками материалы могут быть использованы в качестве покрытия для имплантируемых конструкций с целью профилактики адгезии микроорганизмов, формирования биопленок и развития инфекции. Особенно актуальны такие покрытия для бесцементного эндопротезирования, металло-остеосинтеза. В литературе имеются данные по применению с этой целью биокерамики и различных синтетических полимеров [57, 66, 71]. Последние отличаются легкостью практического применения, так как процесс нанесения на имплантат представляет собой опускание в жидкий полимер с раствором антибиотика, тогда как распыление биокерамического покрытия ассоциировано с высокими температурами [87].

Таким образом, вопросы рационального применения антибактериальных препаратов при лечении инфекции костей и суставов до настоящего времени не имеют окончательных ответов. Во многом это определяется недостаточной эффективностью системной антибактериальной терапии, как правило, из-за низкой пенетрации препаратов в костную ткань, антибиотикорезистентности возбудителей как в планктонной форме, так и в составе микробных биопленок, роль которых в патогенезе имплантат-ассоциированных инфекций в ортопедии в настоящее время неоспорима. Также открытым остается вопрос о длительности системной антибактериальной терапии ортопедических инфекций – продолжительность курсов колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев. Травматология и ортопедия является обособленной областью медицины, в которой системная антибактериальная терапия, как правило, проводится длительно комбинацией препаратов в больших дозах. При этом антибактериальные препараты часто назначают off-label, т.е. применяют по показанию или в режиме дозирования, не упомянутом в утвержденной инструкции. Одним из способов, способствующих купированию инфекционного процесса и повышающих эффективность лечения инфекции костей и суставов в целом, является локальное применение антимикробных средств. В настоящем обзоре мы постарались представить имеющиеся

на сегодняшний день в литературе данные о применении различных антибиотикосодержащих остеозамещающих материалов для лечения и профилактики ППИ. До настоящего времени только ограниченный перечень материалов зарегистрирован для применения в реальной клинической практике. По нашему мнению, информированность практикующих врачей о существующих новейших антибиотикосодержащих материалах и экспериментальных методах лечения является залогом развития современного комплексного подхода к терапии инфекционных осложнений после ортопедических операций.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Ардашев И.П., Черницов С.В., Веретьникова И.Ю., Бунина О.Г., Иванова О.А. Использование препарата «Коллапан» при остеомиелите позвоночника в эксперименте. *Гений ортопедии*. 2012; 2:44-48.
2. Баринов С.М. Керамические и композиционные материалы на основе фосфатов кальция для медицины. *Успехи химии*. 2010; 79(1):15-32.
3. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии. *Травматология и ортопедия России*. 2013; 4 (70):5-15.
4. Данильченко С.Н., Калинин О.В., Погорелов М.В., Скляр А.М., Калинин Т.Г., Калинин А.Н., Стариков В.В., Бумейстер В.И., Сикора В.З., Суходуб Л.Ф. Экспериментальное обоснование применения композитных материалов на основе хитозана и фосфатов кальция для замещения костных дефектов. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2009; 1:66-72.
5. Живцов О.П., Митрофанов В.Н. Применение биокомпозитных материалов при лечении пациентов с полостными формами остеомиелита. Материалы I Международного конгресса «Раны и раневые инфекции». 11-13 октября 2012 г. Москва http://woundsurgery.ru/tezis/1kongress_tezis.pdf (дата обращения 01.06.2015)
6. Кильметов Т.А., Ахтямов И.Ф., Гальмутдинов И.Ш., Гатина Э.Б., Еремин И.К., Алиев Э. И-А., Исмаилов Х. Г-О. Локальная антибиотикотерапия при инфекции области эндопротеза сустава. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 3 (95):405-411.
7. Линник С.А., Ромашов П.П., Новоселов К.А., Хаймин В.В., Харитонов А.А., Марковиченко Р.В., Петров В.А., Кравцов А.Г., Нестеров Н.Н., Косов Д.А., Щеглов О.В., Никитин Г.Д. Применение препарата Osteoset для заполнения костных полостей. *Травматология и ортопедия России*. 2009; 3(53):155-156.
8. Лю Бо, Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Разоренов В.Л., Денисов А.О., Божкова С.А., Артюх В.А., Клиценко О.А., Тотоев З.А. Эффективность первого этапа двухэтапной ревизии при параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2014; 3(73):5-14.
9. Материалы международной согласительной конференции по перипротезной инфекции. Пер. с англ. под общ. ред. Р.М. Тихилова. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2014. 355 с.

10. Митрофанов В.Н., Живцов О.П. Опыт применения ультразвуковой кавитации при лечении пациентов с хроническим полостным остеомиелитом. *Мед Альманах*. 2013; 3(27):115-116.
11. Мушкин М.А., Першин А.А., Кириллова Е.С., Мушкин А.Ю. Сравнительный рентгенологический анализ остеорепарации после радикально-восстановительных операций, проведенных с использованием различных пластических материалов у детей с деструктивными поражениями костей. *Тензии ортопедии*. 2012; 1:102-105.
12. Пичхадзе И.М., Кузьменков К.А., Жадин А.В., Цискарашвили А.В. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2009; 3:45-50.
13. Amin T.J., Lamping J.W., Hendricks K.J., McIff T.E. Increasing the Elution of Vancomycin from High-Dose Antibiotic-Loaded Bone Cement: A Novel Preparation Technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94:1946-1945.
14. Anand A., Pundir R., Pandian C.S., Saraf S., Gupta H. Cefoperazone Sodium Impregnated Polycaprolactone Composite Implant for Osteomyelitis. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71(4):377-381.
15. Andersson O.H., Rosenquist J., Karlsson K.H. Dissolution, leaching, and Al₂O₃ enrichment at the surface of bioactive glasses studied by solution analysis. *J Biomed Mater Res*. 1993; 27:941-948.
16. Barrett L., Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69 (1): 25-7.
17. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88(4): 869-882.
18. Bertazzoni Minelli E., Benini A., Magnan B., Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53(2): 329-334.
19. Boskey A.L., Myers E.R. Is bone mineral crystals size significant contributor to "bone quality"? *IBMS BoneKEY-Osteovision*. 2004; 1:4-7.
20. Böstman O.M., Laitinen O.M., Tynninen O., Salminen S.T., Pihlajamäki H.K. Tissue restoration after resorption of polyglycolide and poly-lactide screws. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87(11):1575-1580.
21. Bouzakis K.D., Michailidis N., Mesomeris G., Anagnostidis K.S., Kirkos J.M., Kapetanios G.A. Investigation Of Mechanical Properties Of Antibiotics-Loaded Acrylic Bone Cement. Proceedings of the 3rd International Conference on Manufacturing Engineering (ICMEN), 1-3 October 2008, Chalkidiki, Greece.
22. Buttaro M.A., Gimenez M.I., Greco G., Barcan L., Piccaluga F. High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthopaedica*. 2005; 76(3):336-340.
23. Campana V., Milano G., Pagano E., Barba M., Cicione C., Salonna G., Lattanzi W., Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci: Mater Med*. 2014; 25:2445-2461.
24. Corona P.S., Espinal L., Rodriguez-Pardo D., Pigrau C., Larrosa N., Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients With Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. *J Arthroplasty*. 2014; 29(8):1617-1621.
25. Ding H., Zhao C.J., Cui X., Gu Y.F., Jia W.T., Rahaman M.N., Wang Y., Huang W.H., Zhang C.Q. A Novel Injectable Borate Bioactive Glass Cement as an Antibiotic Delivery Vehicle for Treating Osteomyelitis. *PLoS One*. 2014; 9(1):e85472.
26. DiPisa J.A., Sih G.S., Berman A.T. The temperature problem at the bone-acrylic cement interface of the total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1976; 121:95-8.
27. Drago L., Romanò D., De Vecchi E., Vassena C., Logoluso N., Mattina R., Romanò C.L. Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an in vitro and prospective clinical study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:584.
28. Drago L., Vassena C., Fenu S., De Vecchi E., Signori V., De Francesco R., Romanò C.L. In vitro antibiofilm activity of bioactive glass S53P4. *Future Microbiol*. 2014; 9(5):593-601.
29. El-Husseiny M., Patel S., MacFarlane R.J., Haddad F.S. Biodegradable antibiotic delivery systems. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93-B:151-157.
30. Ensing G.T., van Horn J.R., van der Mei H.C., Busscher H.J., Neut D. Copal Bone Cement Is More Effective in Preventing Biofilm Formation than Palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466:1492-1498.
31. Espehaug B., Engesaeter L.B., Vollset S.E., Havelin L.I., Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br*. 1997; 79(4):590-595.
32. Gehrke T., Parvizi J. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. https://www.efort.org/wp-content/uploads/2013/10/Philadelphia_Consensus.pdf (дата обращения 01.06.2015).
33. Gitelis S., Brebach G.T. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2002; 10(1):53-60.
34. Greish Y.E., Brown P.W. Phase evolution during the formation of stoichiometric hydroxyapatite at 37.4 degrees C. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2003; 67(1):632-637.
35. Gunatillake P.A., Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2003; 5:1-16.
36. Hansen E.N., Adeli B., Kenyon R., Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *J Arthroplasty*. 2014; 29(6):1123-1127.
37. Herford A.S., Boyne P.J., Rawson R., Williams R.P. Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65 (11):2136-2141.
38. Hettfleisch J., Schöttle H. Local preventive antibiotic treatment in intramedullary nailing with gentamycin impregnated biomaterials. *Aktuelle Traumatol*. 1993; 23:68-71.
39. Jafari S.M., Coyle C., Mortazavi S.M., Sharkey P.F., Parvizi J. Revision hip arthroplasty: infection is the most common cause of failure. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(8):2046-2051.
40. Jia W.T., Luo S.H., Zhang C.Q., Wang J.Q. In Vitro and In Vivo Efficacies of Teicoplanin-Loaded Calcium Sulfate for Treatment of Chronic Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(1):170-176.
41. Jiang J.L., Li Y.F., Fang T.L., Zhou J., Li X.L., Wang Y.C., Dong J. Vancomycin-loaded nano-hydroxyapatite pellets to treat MRSA-induced chronic osteomyelitis with bone defect in rabbits. *Inflamm*. 2012; 61(3):207-215.
42. Ketonis C., Adams C.S., Barr S., Aiyer A., Shapiro I.M., Parvizi J., Hickok N.J. Antibiotic Modification of Native

- Grafts: Improving Upon Nature's Scaffolds. *Tissue Eng Part A*. 2010; (6):2041-2049.
43. Kurkcu M., Benlidayi M.E., Cam B., Sertdemir Y.J. Anorganic bovine-derived hydroxyapatite vs β -tricalcium phosphate in sinus augmentation: a comparative histomorphometric study. *Oral Implantol*. 2012; (38):519-526.
 44. Laine J.C., Nguyen T.D., Buckley J.M., Kim H.T. Effects of Mixing Techniques on Vancomycin-Impregnated Polymethylmethacrylate. *The Journal of Arthroplasty*; 2011; (26):1562-1566.
 45. Langlais F, Bone J. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? *Joint Surg*. 2003; (85):637-640.
 46. Le Ray A.M., Gautier H., Laly M.K., Daculsi G., Merle C., Jacqueline C., Hamel A., Caillon J. In vitro and in vivo bactericidal activities of vancomycin dispersed in porous biodegradable poly(epsilon-caprolactone) microparticles. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49(7):3025-3027.
 47. Lee G.H., Khoury J.G., Bell J.E., Buckwalter J.A. Adverse reactions to OsteoSet bone graft substitute the incidence in a consecutive series. *Iowa Orthop J*. 2002; (22):35-38.
 48. Lemaire S., Van Bambeke F, Pierard D., Appelbaum P.C., Tulkens P.M. Activity of fusidic acid against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus*: influence of pH and comparison with linezolid and clindamycin. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(Suppl 7):S493-503.
 49. Lie S.A., Engesaeter L.B., Havelin L.I., Gjessing H.K., Vollset S.E. Dependency issues in survival analyses of 55,782 primary hip replacements from 47,355 patients. *Stat Med*. 2004; (23):3227-3240.
 50. Lin C., Mao C., Zhang J., Li Y., Chen X. Healing effect of bioactive glass ointment on full-thickness skin wounds. *Biomed Mater*. 2012; 7(4):045017.
 51. Liu X., Xie Z., Zhang C., Pan H., Rahaman MN., Zhang X., Fu Q., Huang W. Bioactive borate glass scaffolds: in vitro and in vivo evaluation for use as a drug delivery system in the treatment of bone infection. *J Mater Sci Mater Med*. 2010; (2):575-582.
 52. Ma T., Shang B.C., Tang H., Zhou T.H., Xu G.L., Li H.L., Chen Q.H., Xu Y.Q. Nano-hydroxyapatite/chitosan/konjac glucomannan scaffolds loaded with cationic liposomal vancomycin: preparation, in vitro release and activity against *Staphylococcus aureus* biofilms. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2011; (12):1669-1681.
 53. Ma X., Zhao Y., Liang X.J. Theranostic nanoparticles engineered for clinic and pharmaceuticals. *Acc Chem Res*. 2011; (10):1114-1122.
 54. Maier G.S., Roth K.E., Andereya S., Birnbaum K., Niedhart C., Lühmann M., Ohnsorge J., Maus U. In Vitro Elution Characteristics of Gentamicin and Vancomycin from Synthetic Bone Graft Substitutes. *The Open Orthopaedics Journal*. 2013; (7):624-629.
 55. Masri B.A., Duncan C.P., Beauchamp C.P., Engh G.A., Rorabeck C.H. The modified two staged exchange arthroplasty in the treatment of infected total knee replacement: The Prostalac system and other articulated spacers. *Revision Total Knee Arthroplasty*. 1997; (13):394-424.
 56. Mendel V., Simanowski H.J., Scholz H.C., Heymann H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005; 125(6):363-368.
 57. Metsmakers W.J., Emanuel N., Cohen O., Reichart M., Potapova I., Schmid T., Segal D., Riool M., Kwakman P.H., de Boer L., de Breij A., Nibbering P.H., Richards R.G., Zaat S.A., Moriarty T.F. A doxycycline-loaded polymer-lipid encapsulation matrix coating for the prevention of implant-related osteomyelitis due to doxycycline-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Control Release*. 2015; (209):47-56.
 58. Meyer J., Piller G., Spiegel C.A., Hetzel S., Squire M. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J Bone Joint Surg Am*. 2011; 93(22):2049-2056.
 59. Michalak K.A., Khoo P.P., Yates P.J., Day R.E., Wood D.J. Iontophoresed segmental allografts in revision arthroplasty for infection. *The Journal of Bone and Joint Surgery Br*. 2006; (11):1430-1437.
 60. Nelson C.L., McLaren S.G., Skinner R.A., Smeltzer M.S., Thomas J.R., Olsen K.M. The treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of calcium sulfate tobramycin pellets. *Journal of Orthopaedic Research*. 2002; (20):643-647.
 61. Neut D., Kluin O.S., Crielaard B.J., van der Mei H.C., Busscher H.J., Grijpma D.W. A biodegradable antibiotic delivery system based on poly-(trimethylene carbonate) for the treatment of osteomyelitis. *Acta Orthopaedica*. 2009; (5):514-519.
 62. Neut D., van de Belt H., Stokroos I., van Horn J.R., van der Mei H.C., Busscher H.J. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2001; (47):885-891.
 63. Nishimura S., Matsumae T., Murakami Y., Abe Y., Sasatomi Y., Nagayoshi I., Ueda K., Nakashima H. Chronic renal failure due to amyloid nephropathy caused by chronic infection after total hip replacement. *CEN Case Reports*. 2014; 3(2):217-222
 64. Noel S.P., Courtney H., Bumgardner J.D., Haggard W.O. Chitosan Films A Potential Local Drug Delivery System for Antibiotics. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466:1377-1382.
 65. Olson M., Ceri H., Morck D.V., Buret A.G., Read R.R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. 2002; (66):86-92.
 66. Ordikhani F., Tamjid E., Simchi A. Characterization and antibacterial performance of electrodeposited chitosan-vancomycin composite coatings for prevention of implant-associated infections. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2014; (1):240-248.
 67. Patel M.P., Patel R.R., Patel J.K. Chitosan Mediated Targeted Drug Delivery System: A Review. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2010; 13(3):536-557.
 68. Peel T.N., Dowsey M.M., Busing K.L., Liew D., Cho-ong P.F.M. Cost analysis of debridement and retention for management of prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect*. 2011; (10):1469-1491.
 69. Phillips C.B., Barrett J.A., Losina E. et al. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; (1): 20-26.
 70. Pillai R., Somayaji S.N., Rabinovich M., Hudson M.C., Gonsalves K.E. Nafcillin-loaded PLGA nanoparticles for treatment of osteomyelitis. *Biomed Mater*. 2008. (3):Article ID 034114.
 71. Raschke M.J., Schmidmaier G. Biological coating of implants in trauma and orthopedic surgery. *Unfallchirurg*. 2004; (8):653-663.

72. Robinson D., Alk D., Sandbank J., Farber R., Halperin N. Inflammatory reactions associated with a calcium sulfate bone substitute. *Ann Transplant.* 1999; (4):91-97.
73. Scharer B.M., Sanicola S.M. The In Vitro Elution Characteristics of Vancomycin From Calcium Phosphate/Calcium Sulfate Beads. *The Journal of Foot & Ankle Surgery.* 2009; 48(5):540-542.
74. Shi P., Zuo Y., Li X., Zou Q., Liu H., Zhang L., Li Y., Morsi Y.S. Gentamicin-impregnated chitosan/nanohydroxyapatite/ethyl cellulose microspheres granules for chronic osteomyelitis therapy. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 93(3):1020-1023.
75. Silverman L.D., Lukashova L., Herman O.N., Lane J.M., Boskey A.L. Release of Gentamicin from a Tricalcium Phosphate Bone Implant. *Journal of orthopaedic research January.* 2007; 25(1):23-29.
76. Sørensen T.S., Sørensen A.I., Merser S. Rapid release of gentamicin from collagen sponge: in vitro comparison with plastic beads. *Acta Orthop Scand.* 1990; (61):353-356.
77. Su W.Y., Chen Y.C., Lin F.H. A New Type of Biphasic Calcium Phosphate Cement as a Gentamicin Carrier for Osteomyelitis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume. 2013; Article ID 801374.
78. Tunney M.M., Dunne N., Einarsson G., McDowell A., Kerr A., Patrick S. Biofilm formation by bacteria isolated from retrieved failed prosthetic hip implants in an in vitro model of hip arthroplasty antibiotic prophylaxis. *Journal of Orthopaedic Research.* 2007; 25(1):2-10.
79. Turner T.M., Urban R.M., Gitelis S., Sumner D.R., Haggard W.O., Parr E. Antibiotic Delivery From Calcium Sulfate As A Synthetic Bone Graft In A Canine Defect. *Trans Orthop Res Soc.* 1998. 597s.
80. Uskoković V. Nanostructured Platforms for the Sustained and Local Delivery of Antibiotics in the Treatment of Osteomyelitis. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2015; 32(1):1-59.
81. Uskoković V., Hoover C., Vukomanović M., Uskoković D.P., Desai T.A. Osteogenic and Antimicrobial Nanoparticulate Calcium Phosphate and Poly-(D, L-Lactide-co-Glycolide) Powders for the Treatment of Osteomyelitis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2013; 33(6):3362-3373.
82. Winkler H., Janata O., Berger C., Wein W., Georgopoulos A. In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46(3):423-428.
83. Winkler H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *Int J Med Sci.* 2009; 6(5):247-52.
84. Winkler H., Stoiber A., Kaudela K., Winter F., Menschik F. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *Bone Joint Surg Br.* 2008; 90(12):1580-1584.
85. Witsø E., Persen L., Benum P., Aamodt A., Husby O.S., Bergh K. High local concentrations without systemic adverse effects after impaction of netilmicin-impregnated bone. *Acta Orthop Scand.* 2004; 75 (3):339-373.
86. Wu Wen-Shiann, Chen Chi-Chung, Chuang Yin-Ching, Su Bo-An, Chiu Yu-Hsin, Hsu Hui-Jine, Ko Wen-Chien, Tang Hung-Jen. Efficacy of combination oral antimicrobial agents against biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2013; (46):89-95.
87. Zilberman M., Elsner J.J. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *Journal of Controlled Release.* 2008; (130):202-215.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Божкова Светлана Анатольевна – канд. мед. наук заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Новокионова Анна Андреевна – клинический фармаколог отделения клинической фармакологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

Конов Владимир Александрович – канд. мед. наук научный сотрудник научного экспериментально-морфологического отделения ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России

CURRENT TRENDS IN LOCAL ANTIBACTERIAL THERAPY OF PERIPROSTHETIC INFECTION AND OSTEOMYELITIS

S.A. Bozhkova, A.A. Novokshonova, V.A. Konev

*Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, ul. Ak. Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427***Abstract**

The rational use of antibiotics in the treatment of orthopedic infection still presents a significant problem. Local antibiotic delivery systems enable to achieve effective concentrations of drugs in the focus of bone infection without the development of toxicity. It is the important accompaniment to systemic antibiotics in the treatment of periprosthetic infection and osteomyelitis. The data collected through the PubMed and eLIBRARY databases (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, 1995-2015; <http://elibrary.ru>, 2005-2015 years) present the information about bone substitutes used for local antibiotic therapy in scientific investigations and in clinical practice. The information is submitted in accordance with the groups of materials: cements based on polymethylmethacrylate, bone grafts, demineralized bone matrix, bioceramics, natural and synthetic polymers, combined antibiotic delivery systems. The majority of these materials have only been studied experimentally and only a limited range of them is registered for use in clinical practice. Informing orthopedic surgeons about current methods of local antibiotic use is the key to the development of a modern integrated approach to the therapy of infectious complications after orthopedic surgery.

Key words: periprosthetic infection, osteomyelitis, antibiotic delivery system, release, bone substitutes.

Conflict of interest: none.

References

1. Ardashev IP, Chernicov SV, Veretelnikova IYu, Bunina OG, Ivanova OA. Ispol'zovaniye preparata «Kollapan» pri osteomiyelite pozvonochnika v eksperimente [The use of Collapan in treatment of experimental vertebral osteomyelitis]. *Geniy ortopedii* [Genius of Orthopaedics]. 2012; 2:44-48. [in Rus.]
2. Barinov SM. Keramicheskiye i kompozitsionnyye materialy na osnove fosfatov kal'tsiya dlya meditsiny. [Ceramic and composite materials based on calcium phosphates for medicine]. *Uspekhi khimii* [Russian Chemical Reviews]. 2010; 79(1):15-32. [in Rus.]
3. Bozhkova SA, Tikhilov RM, Krasnova MV, Rukina AN. Ortopedicheskaya implantat-assotsirovannaya infektsiya: vedushchiye vozbuditeli, lokal'naya rezistentnost' i rekomendatsii po antibakterial'noy terapii [Orthopedic implant-associated infection: the main etiological agents, local resistance and antimicrobial therapy recommendations]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2013; 4 (70): 5-15. [in Rus.]
4. Danil'chenko SN, Kalinkevich OV, Pogorelov MV, Sklyar AM, Kalinichenko TG, Kalinkevich AN, Starikov VV, Bumeyster VI, Sikora VZ, Sukhodub LF. Eksperimental'noye obosnovaniye primeneniya kompozitnykh materialov na osnove khitozana i fosfatov kal'tsiya dlya zameshcheniya kostnykh defektov [Experimental substantiation of using of composite materials based on chitosan and calcium phosphates for replacement of bone defects]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie*. [Orthopaedics, traumatology and prosthetics]. 2009; 1:66-72. [in Rus.]
5. Zhivtsov OP, Mitrofanov VN. Primeneniye biokompozitnykh materialov pri lechenii patsiyentov s polostnymi formami osteomiyelita [The use of biocomposite materials in the treatment of patients with cavitory forms of osteomyelitis]. 2012; The 1st International Congress of Wounds and Wound Infection. 11-13 October; Moscow. http://woundsurgery.ru/tezis/1kongress_tezis.pdf [in Rus.]
6. Kil'metov TA, Akhtyamov IF, Gal'mutdinov ISh, Gatina EB, Yeremin IK, Aliyev EI-A, Ismailov KhG-O. Lokal'naya antibiotikoterapiya pri infektsii oblasti endoproteza sustava [Local antibiotic therapy for joint prosthesis infection] *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2014; 3 (95):405-411. [in Rus.]
7. Linnik SA, Romashov PP, Novoselov KA, Khaymin VV, Kharitonov AA, Markovichenko RV, Petrov VA, Kravtsov AG, Nesterov NN, Kosov DA, Shcheglov OV, Nikitin GD. Primeneniye preparata Osteoset dlya zapolneniya kostnykh polostey [The use of the Osteoset for bone cavities filling]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2009; 3(53):155-156. [in Rus.]
8. Lyu Bo, Tikhilov RM, Shubnyakov II, Razorenov VL, Denisov AO, Bozhkova SA, Artyukh VA, Klitsenko OA, Totoyev ZA. Effektivnost' pervogo etapa dvukhetapnoy revizii pri paraendoproteznoy infektsii tazobedrennogo sustava [Efficiency of the first stage of two-staged revision surgery in patients with periprosthetic hip infection]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014; (3):5-14. [in Rus.]
9. Materialy mezhdunarodnoy soglasitel'noy konferentsii po periproteznoy infektsii [Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection]. SPb.; 2014, 355 s. [in Rus.]

 **Cite as:** Bozhkova SA, Novokshonova AA, Konev VA. [Current trends in local antibacterial therapy of periprosthetic infection and osteomyelitis]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2015; (3):92-107. [in Russian]

 *Bozhkova Svetlana A.* Ul. Ak. Baykova, 8, St. Petersburg, Russia, 195427; e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

 Received: 28.07.2015; Accepted for publication: 14.08.2015

10. Mitrofanov VN, Zhivtsov OP. Opyt primeneniya ul'trazvukovoy kavitatsii pri lechenii patsiyentov s khronicheskim polostnym osteomyelitom [Experience of the ultrasonic cavitation in the treatment of patients with chronic abdominal osteomyelitis]. *Meditsinskiy Al'manakh* [The Medical Almanac]. 2013; 3 (27):115-116. [in Rus.]
11. Mushkin MA, Pershin AA, Kirillova YeS, Mushkin AYu. Sravnitel'nyy rentgenologicheskiy analiz osteoreparatsii posle radikal'no-vosstanovitel'nykh operatsiy, provedennykh s ispol'zovaniyem razlichnykh plasticheskikh materialov u detey s destruktivnymi porazheniyami kostey [Comparative X-ray analysis of osteoreparation after radical recovery operations conducted with the use of different plastic materials in children with destructive lesions of bones]. *Geniy Ortopedii* [Genius of Orthopaedics]. 2012; 1:102-105. [in Rus.]
12. Pichkhadze IM, Kuz'menkov KA, Zhadin AV, Tsiskarashvili AV. Lecheniye bol'nykh s gnoynovospalitel'nymi oslozhneniyami posle endoprotezirovaniya tazobedrennogo sustava [Treatment of patients with purulent-inflammatory complications after hip replacement surgery]. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. NN. Priorova* [Reporter of Traumatology and Orthopedics named Priorov]. 2009; 3:45-50. [in Rus.]
13. Amin TJ, Lamping JW, Hendricks KJ, McIff TE. Increasing the elution of vancomycin from high-dose antibiotic-loaded bone cement: A novel preparation technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2012; 94:1946-1951.
14. Anand A, Pundir R, Pandian CS, Saraf S, Gupta H. Cefoperazone sodium impregnated polycaprolactone composite implant for osteomyelitis. *Ind J Pharm Sci*. 2009; 71(4):377-381.
15. Andersson OH, Rosenqvist J, Karlsson KH. Dissolution, leaching, and Al₂O₃ enrichment at the surface of bioactive glasses studied by solution analysis. *J Biomed Mater Res*. 1993; 27:941-948.
16. Barrett L, Atkins B. The clinical presentation of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother*. 2014; 69(1):25-27.
17. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2006; 88(4):869-882.
18. Bertazzoni Minelli E, Benini A, Magnan B, Bartolozzi P. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53(2):329-334.
19. Boskey AL, Myers ER. Is bone mineral crystals size significant contributor to "bone quality"? *IBMS BoneKey-Osteovision*. 2004; 1:4-7.
20. Böstman OM, Laitinen OM, Tynnen O, Salminen ST, Pihlajamäki HK. Tissue restoration after resorption of polyglycolide and poly-lactide screws. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87 (11):1575-1580.
21. Bouzakis KD, Michailidis N, Mesomeris G, Anagnostidis KS, Kirkos JM, Kapetanios GA. Investigation of mechanical properties of antibiotics-loaded acrylic bone cement. Proceedings of the 3rd International Conference on Manufacturing Engineering (ICMEN), 1-3 October 2008, Chalkidiki, Greece.
22. Buttaro MA, Gimenez MI, Greco G, Barcan L, Piccaluga F. High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthopaedica*. 2005; 76(3):336-340.
23. Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci: Mater Med*. 2014; 25:2445-2461.
24. Corona PS, Espinal L, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Larrosa N, Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients With Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. *J Arthroplasty*. 2014; 29(8):1617-1621.
25. Ding H, Zhao CJ, Cui X, Gu YF, Jia WT, Rahaman MN, Wang Y, Huang WH, Zhang CQ. A Novel Injectable Borate Bioactive Glass Cement as an Antibiotic Delivery Vehicle for Treating Osteomyelitis. *PLoS One*. 2014; 9(1):e85472.
26. DiPisa JA, Sih GS, Berman AT. The temperature problem at the bone-acrylic cement interface of the total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1976; (121):95-98.
27. Drago L, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Logoluso N, Mattina R, Romanò CL. Bioactive glass BAG-S53P4 for the adjunctive treatment of chronic osteomyelitis of the long bones: an in vitro and prospective clinical study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:584.
28. Drago L, Vassena C, Fenu S, De Vecchi E, Signori V, De Francesco R, Romanò CL. In vitro antibiofilm activity of bioactive glass S53P4. *Future Microbiol*. 2014; 9(5):593-601.
29. El-Husseiny M, Patel S, MacFarlane RJ, Haddad FS. Biodegradable antibiotic delivery systems. *J Bone Joint Surg Br*. 2011; 93-B:151-157.
30. Ensing GT, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Copal Bone Cement Is More Effective in Preventing Biofilm Formation than Palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res*. 2008; 466:1492-1498.
31. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br*. 1997; 79(4):590-595.
32. Gehrke T, Parvizi J. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. https://www.efort.org/wp-content/uploads/2013/10/Philadelphia_Consensus.pdf
33. Gitelis S, Brebach GT. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2002; 10(1):53-60.
34. Greish YE, Brown PW. Phase evolution during the formation of stoichiometric hydroxyapatite at 37.4 degrees C. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2003; 67(1):632-637.
35. Gunatillake PA, Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2003; 5:1-16.
36. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *J Arthroplasty*. 2014; 29(6):1123-1127.
37. Herford AS, Boyne PJ, Rawson R, Williams RP. Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007; 65 (11):2136-41.
38. Hettfleisch J, Schöttle H. Local preventive antibiotic treatment in intramedullary nailing with gentamicin impregnated biomaterials. *Aktuelle Traumatol*. 1993; 23:68-71.
39. Jafari SM, Coyle C, Mortazavi SM, Sharkey PF, Parvizi J. Revision hip arthroplasty: infection is the most common cause of failure. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468(8):2046-51.
40. Jia WT, Luo SH, Zhang CQ, Wang JQ. In Vitro and In Vivo Efficacies of Teicoplanin-Loaded Calcium

- Sulfate for Treatment of Chronic Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(1):170-176.
41. Jiang JL, Li YF, Fang TL, Zhou J, Li XL, Wang YC, Dong J. Vancomycin-loaded nano-hydroxyapatite pellets to treat MRSA-induced chronic osteomyelitis with bone defect in rabbits. *Inflamm.* 2012; 61(3):207-15.
 42. Ketonis C, Adams CS, Barr S, Aiyer A, Shapiro IM, Parvizi J, Hickok NJ. Antibiotic Modification of Native Grafts: Improving Upon Nature's Scaffolds. *Tissue Eng Part A.* 2010; (6):2041-2049.
 43. Kurkcu M, Benlidayi ME, Cam B, Sertdemir YJ. Anorganic bovine-derived hydroxyapatite vs β -tricalcium phosphate in sinus augmentation: a comparative histomorphometric study. *Oral Implantol.* 2012; (38):519-526.
 44. Laine JC, Nguyen TD, Buckley JM, Kim HT. Effects of Mixing Techniques on Vancomycin-Impregnated Polymethylmethacrylate. *The Journal of Arthroplasty.* 2011; (26):1562-1566.
 45. Langlais F, Bone J. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? *Joint Surg.* 2003; (85):637-640.
 46. Le Ray AM, Gautier H, Laty MK, Daculsi G, Merle C, Jacqueline C, Hamel A, Caillon J. In vitro and in vivo bactericidal activities of vancomycin dispersed in porous biodegradable poly(ϵ -caprolactone) microparticles. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(7):3025-3027.
 47. Lee GH, Khoury JG, Bell JE, Buckwalter JA. Adverse reactions to OsteoSet bone graft substitute: the incidence in a consecutive series. *Iowa Orthop J.* 2002; (22): 35-38.
 48. Lemaire S, Van Bambeke F, Pierard D, Appelbaum PC, Tulkens PM. Activity of fusidic acid against extracellular and intracellular Staphylococcus aureus: influence of pH and comparison with linezolid and clindamycin. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(Suppl 7):S493-503
 49. Lie SA, Engesaeter LB, Havelin LI, Gjessing HK, Vollset SE. Dependency issues in survival analyses of 55,782 primary hip replacements from 47,355 patients. *Stat Med.* 2004; (23):3227-3240.
 50. Lin C, Mao C, Zhang J, Li Y, Chen X. Healing effect of bioactive glass ointment on full-thickness skin wounds. *Biomed. Mater.* 2012; (4):045017.
 51. Liu X, Xie Z, Zhang C, Pan H, Rahaman MN, Zhang X, Fu Q, Huang W. Bioactive borate glass scaffolds: in vitro and in vivo evaluation for use as a drug delivery system in the treatment of bone infection. *J Mater Sci Mater Med.* 2010; (2):575-582.
 52. Ma T, Shang BC, Tang H, Zhou TH, Xu GL, Li HL, Chen QH, Xu YQ. Nano-hydroxyapatite/chitosan/konjac glucomannan scaffolds loaded with cationic liposomal vancomycin: preparation, in vitro release and activity against Staphylococcus aureus biofilms. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2011; (12):1669-1681.
 53. Ma X, Zhao Y, Liang XJ. Theranostic nanoparticles engineered for clinic and pharmaceuticals. *Acc Chem Res.* 2011; (10):1114-1122.
 54. Maier GS, Roth KE, Andereya S, Birnbaum K, Niedhart C, Lühmann M, Ohnsorge J, Maus U. In Vitro Elution Characteristics of Gentamicin and Vancomycin from Synthetic Bone Graft Substitutes. *The Open Orthopaedics Journal.* 2013; (7):624-629.
 55. Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP, Engh GA, Rorabeck CH. The modified two staged exchange arthroplasty in the treatment of infected total knee replacement: The Prostalac system and other articulated spacers. *Revision Total Knee Arthroplasty.* 1997; (13):394-424.
 56. Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC, Heymann H. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in rats. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005; 125(6):363-368.
 57. Metsemakers WJ, Emanuel N, Cohen O, Reichart M, Potapova I, Schmid T, Segal D, Riool M, Kwakman PH, de Boer L, de Breij A, Nibbering PH, Richards RG, Zaat SA, Moriarty TF. A doxycycline-loaded polymer-lipid encapsulation matrix coating for the prevention of implant-related osteomyelitis due to doxycycline-resistant methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Control Release.* 2015; (209):47-56.
 58. Meyer J, Piller G, Spiegel CA, Hetzel S, Squire M. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J Bone Joint Surg Am.* 2011; 93(22):2049-2056.
 59. Michalak KA, Khoo PP, Yates PJ, Day RE, Wood DJ. Iontophoresed segmental allografts in revision arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surgery Br.* 2006; (11):1430-1437.
 60. Nelson CL, McLaren SG, Skinner RA, Smeltzer MS, Thomas JR, Olsen KM. The treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of calcium sulfate tobramycin pellets. *Journal of Orthopaedic Research.* 2002; (20):643-647.
 61. Neut D, Kluin OS, Crielaard BJJ, van der Mei HC, Busscher HJ, Grijpma DW. A biodegradable antibiotic delivery system based on poly-(trimethylene carbonate) for the treatment of osteomyelitis. *Acta Orthopaedica.* 2009; (5):514-519.
 62. Neut D, van de Belt H, Stokroos I, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2001; (47):885-891.
 63. Nishimura S, Matsumae T, Murakami Y, Abe Y, Sasatomi Y, Nagayoshi I, Ueda K, Nakashima H. Chronic renal failure due to amyloid nephropathy caused by chronic infection after total hip replacement. *CEN Case Reports.* 2014; 3(2):217-222.
 64. Noel SP, Courtney H, Bumgardner JD, Haggard WO, Chitosan Films A Potential Local Drug Delivery System for Antibiotics. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466:1377-1382.
 65. Olson M, Ceri H, Morck DV, Buret AG, Read RR. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics. *The Canadian Journal of Veterinary Research.* 2002; (66):86-92.
 66. Ordikhani F, Tamjid E, Simchi A. Characterization and antibacterial performance of electrodeposited chitosan-vancomycin composite coatings for prevention of implant-associated infections. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2014; (1):240-248.
 67. Patel MP, Patel RR, Patel JK. Chitosan Mediated Targeted Drug Delivery System: A Review. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 2010; 13(3):536-557.
 68. Peel TN, Dowsey MM, Busing KL, Liew D, Choong PFM. Cost analysis of debridement and retention for management of prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2011; (10):1469-1491.
 69. Phillips CB, Barrett JA, Losina E et al. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism, and deep infection during the first six months after elective total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am.* 2003; (1):20-26.
 70. Pillai R, Somayaji SN, Rabinovich M, Hudson MC, Gonsalves KE. Nafcillin-loaded PLGA nanoparticles for

- treatment of osteomyelitis. *Biomed Mater*. 2008. (3):Article ID 034114.
71. Raschke MJ, Schmidmaier G. Biological coating of implants in trauma and orthopedic surgery. *Unfallchirurg*. 2004; (8):653-663.
 72. Robinson D, Alk D, Sandbank J, Farber R, Halperin N. Inflammatory reactions associated with a calcium sulfate bone substitute. *Ann Transplant*. 1999; (4):91-97.
 73. Scharer BM, Sanicola SM. The In Vitro Elution Characteristics of Vancomycin From Calcium Phosphate/Calcium Sulfate Beads. *The Journal of Foot & Ankle Surgery*. 2009; 48(5):540-542.
 74. Shi P, Zuo Y, Li X, Zou Q, Liu H, Zhang L, Li Y, Morsi YS. Gentamicin-impregnated chitosan/nanohydroxyapatite/ethyl cellulose microspheres granules for chronic osteomyelitis therapy. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 93(3):1020-1023.
 75. Silverman LD, Lukashova L, Herman ON, Lane JM, Boskey AL. Release of Gentamicin from a Tricalcium Phosphate Bone Implant. *Journal of Orthopaedic Research January*. 2007; 25(1):23-9.
 76. Sørensen TS, Sørensen AI, Merser S. Rapid release of gentamicin from collagen sponge: in vitro comparison with plastic beads. *Acta Orthop Scand*. 1990; (61):353-356.
 77. Su WY, Chen YC, Lin FH. A New Type of Biphasic Calcium Phosphate Cement as a Gentamicin Carrier for Osteomyelitis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume. 2013; Article ID 801374.
 78. Tunney MM, Dunne N, Einarsson G, McDowell A, Kerr A, Patrick S. Biofilm formation by bacteria isolated from retrieved failed prosthetic hip implants in an in vitro model of hip arthroplasty antibiotic prophylaxis. *Journal of Orthopaedic Research*. 2007; 25(1):2-10.
 79. Turner TM, Urban RM, Gitelis S, Sumner DR, Haggard WO, Parr JE. Antibiotic Delivery From Calcium Sulfate As A Synthetic Bone Graft In A Canine Defect. *Trans Orthop Res Soc*. 1998. 597s.
 80. Uskoković V. Nanostructured Platforms for the Sustained and Local Delivery of Antibiotics in the Treatment of Osteomyelitis. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2015; 32(1):1-59.
 81. Uskoković V, Hoover C, Vukomanović M, Uskoković DP, Desai TA. Osteogenic and Antimicrobial Nanoparticulate Calcium Phosphate and Poly-(D, L-Lactide-co-Glycolide) Powders for the Treatment of Osteomyelitis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2013; 33(6):3362-3373.
 82. Winkler H, Janata O, Berger C, Wein W, Georgopoulos A. In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother*. 2000; 46(3):423-428.
 83. Winkler H. Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft. *Int J Med Sci*. 2009; 6(5):247-52.
 84. Winkler H, Stoiber A, Kaudela K, Winter F, Menschik F. One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics. *Bone Joint Surg Br*. 2008; 90(12):1580-1584.
 85. Witsø E, Persen L, Benum P, Aamodt A, Husby OS, Bergh K. High local concentrations without systemic adverse effects after impaction of netilmicin-impregnated bone. *Acta Orthop Scand*. 2004; 75 (3):339-373.
 86. Wu Wen-Shiann, Chen Chi-Chung, Chuang Yin-Ching, Su Bo-An, Chiu Yu-Hsin, Hsu Hui-Jine, Ko Wen-Chien, Tang Hung-Jen. Efficacy of combination oral antimicrobial agents against biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2013; (46):89-95.
 87. Zilberman M, Elsner JJ. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *Journal of Controlled Release*. 2008; (130):202-215.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Bozhkova Svetlana A. – the head of the research Department of prevention and treatment of wound infection and Department of clinical pharmacology of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Novokshonova Anna A. – clinical pharmacologist of the Department of clinical pharmacology of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics

Konev Vladimir A. – researcher of the research department of experimental morphology of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics