

Обзорная статья

УДК 616.71-74:666.3-127:615.33

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2025-31-1-119-128>

Элюция антибиотиков из костного цемента: проблемы и пути их решения

Р.А. Шафигулин^{1,2✉}, И.Ф. Ахтямов^{1,2}, А.Л. Емелин^{1,2}, И.А. Беспалов³, К.Н. Акифьев³

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Республиканская клиническая больница, Казань, Россия

³ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Рашид Актасович Шафигулин, rashid221@yandex.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на широкое применение костного цемента в лечении пациентов с ортопедической инфекцией, метод не лишен недостатков, важнейшим из которых является ограниченность элюции антибиотиков при локальном использовании спейсеров.

Цель работы — на основе литературных данных определить проблемы элюции антибиотиков из костного цемента и пути их решения.

Материалы и методы. Поиск осуществлен в базах eLIBRARY, PubMed по следующим ключевым словам: bone cement, PMMA, polymethylmethacrylate, antibiotic elution, additive manufacturing, porous constructions, lattice structures, костный цемент, элюция антибиотиков, аддитивное производство, решетчатые структуры. Источники включены исходя из гипотезы о возможности применения преформированных имплантатов на основе решетчатой структуры совместно с костным цементом. Глубина поиска — с 1994 по 2024 год.

Результаты и обсуждение. В настоящее время обозначены следующие пути улучшения элюции антибиотика из костного цемента: изучение типа цемента, его пористости, формы имплантата (спейсера), вида антибиотиков, а также их количества и комбинаций, что наряду с многообразием публикаций при отсутствии приемлемого решения формирует трудную научную проблему. Однако исследования в данной области не привели к появлению какого-либо законченного решения.

Заключение. Сформирована парадигма улучшения элюции антибиотиков из полиметилметакрилата (ПММА), заключающаяся в работе с цементом: с его составом, геометрией и пирогенностью. Предложенные решения улучшения элюции антибиотиков из ПММА зачастую невыполнимы, а иногда и ухудшают эксплуатационные свойства цемента. Иным подходом может стать формирование научных изысканий, направленных на изучение эффективности спейсеров с преформированной основой и нанесением покрытия из костного цемента, без или с минимальным вмешательством в его свойства, заданные изготовителем.

Ключевые слова: костный цемент, полиметилметакрилат, элюция антибиотиков, аддитивное производство, решетчатые структуры

Для цитирования: Шафигулин Р.А., Ахтямов И.Ф., Емелин А.Л., Беспалов И.А., Акифьев К.Н. Элюция антибиотиков из костного цемента: проблемы и пути их решения. *Гений ортопедии*. 2025;31(1):119-128. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-1-119-128.



Elution of antibiotics from bone cement: problems and ways to solution

R.A. Shafigulin^{1,2✉}, I.F. Akhtyamov^{1,2}, A.L. Emelin^{1,2}, I.A. Beshpalov³, K.N. Akifyev³

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Republican Clinical Hospital, Kazan, Russian Federation

³ Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

Corresponding author: Rashid A. Shafigulin, rashid221@yandex.ru

Abstract

Introduction The widespread use of bone cement in the treatment of patients with orthopedic infections can be associated with limited elution of antibiotics with use of local spacers.

The **objective** was to determine problems of elution of antibiotics from bone cement and ways to solve them based on literature data.

Material and methods The original literature search was conducted on key resources including Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and the National Library of Medicine (www.pubmed.org) (1994 to 2024) and using keywords: bone cement, PMMA, polymethylmethacrylate, antibiotic elution, bone cement, antibiotic elution, additive manufacturing, porous constructions, lattice structures. The sources were included based on the hypothesis that preformed implants based on a lattice structure could be used in combinations with bone cement.

Results and discussion The elution of antibiotics from bone cement can be improved through examination of the cement type, the porosity, the implant/spacer shape, the type of antibiotics, quantities and combinations administered that pose a difficult scientific problem in the absence of an acceptable solution along with the variety of publications. However, research in this area has not led to any complete solution.

Conclusion A paradigm has been developed for improving the elution of antibiotics from polymethyl methacrylate (PMMA) to include working with the cement: its composition, geometry and pyrogenicity. Solutions offered for improving the elution of antibiotics from PMMA are often impracticable and can deteriorate the performance properties of cement. Another approach can involve a research aimed at studying the effectiveness of spacers with a preformed base and bone cement coating, without or with minimal interference with the properties specified by the manufacturer.

Keywords: bone cement, polymethyl methacrylate, antibiotic elution, additive manufacturing, lattice structures

For citation: Shafigulin RA, Akhtyamov IF, Emelin AL, Beshpalov IA, Akifyev KN. Elution of antibiotics from bone cement: problems and ways to solution. *Genij Ortopedii*. 2025;31(1):119-128. doi: 10.18019/1028-4427-2025-31-1-119-128.

ВВЕДЕНИЕ

Открытый в 30-е годы прошлого века костный цемент (КЦ) на основе полиметилметакрилата (ПММА) в настоящее время стал неотъемлемой частью эндопротезирования благодаря своим механическим свойствам, коммерческой доступности, возможности релиза антибиотиков и большей изученности по сравнению с другими транспортными системами. С момента добавления в его состав антибиотика, предложенного в 1970 г., началась эра активного использования ПММА для профилактики и лечения пациентов с ортопедической инфекцией [1, 2]. Несмотря на использование в настоящее время других депо-систем, которые потенциально превосходят КЦ по элюционным свойствам антибиотиков, что доказано *in vitro* и *in vivo* исследованиями, КЦ еще долгие годы будет востребован в клинической практике [3, 4]. Однако изучение свойств цемента с антибиотиком выявило ряд проблем, одной, возможно и наиболее важной, из которых является контроль элюции антибиотика в окружающую среду.

Несмотря на большое количество работ, посвященных этой теме, в настоящее время нет уверенности, что проблема решена [5–11]. Суммируя данные имеющихся публикаций, можно утверждать, что на данный момент для улучшения элюции антибиотиков из ПММА обозначены следующие направления исследования: вид цемента, форма имплантата из цемента, его пористость, антибиотики в комбинациях, как по номенклатуре, так и по количеству, что при всем многообразии формирует актуальную научную проблему.

Цель работы — на основе литературных данных определить проблемы элюции антибиотиков из костного цемента и пути их решения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск информации осуществляли в базах PubMed для англоязычных источников и eLIBRARY для русскоязычных источников по ключевым словам: bone cement, PMMA, polymethylmethacrylate, antibiotic elution, костный цемент, элюция антибиотиков. Глубина поиска — с 1994 по 2024 год. В обзор включены статьи, в которых присутствовала информация о проблеме элюции антибиотиков из костного цемента и/или пути ее улучшения. Источники, включенные в раздел «Обсуждение», отобраны исходя из гипотезы о возможности применения преформированных имплантатов на основе решетчатой структуры совместно с костным цементом. Поисковые слова источников раздела «Обсуждение»: additive manufacturing, porous constructions, lattice structures, аддитивное производство, решетчатые структуры.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Элюция в зависимости от вида цемента

КЦ различаются в зависимости от производителя, вязкости, длительности полимеризации, предполагаемого варианта использования, наличия дополнительных включений и, соответственно, имеют разные способности релиза антибиотика. К примеру, сравнение элюции антибиотика из цемента средней или высокой вязкости иллюстрирует специфическое высвобождение для каждого из видов. Несмотря на то, что оба цемента содержат одинаковую порцию антибиотика, именно из Palacos® R+G высвобождается больше гентамицина [9].

G.T. Ensig et al. [12] отметили релиз гентамицина и клиндамицина из костного цемента Copal (Biomet Merck, Дармштадт, Германия) в течение 28 дней с длительным ингибированием GS *S. aureus* и GR коагулазоотрицательного *S. aureus*. Однако костный цемент Palacos R-G (Schering-Plough, Maarssen, Нидерланды) не смог обеспечить непрерывное значительное высвобождение гентамицина после пер-вых 24 часов [13].

Элюция антибиотика в зависимости от формы имплантата из костного цемента

Несмотря на то, что форма имплантированного элемента из костного цемента зависит от анатомических особенностей, существует доказанная корреляция между формой и элюцией антибиотика. В своем исследовании R.E. Duey et al. [14] не смогли выявить разницу между объемами имплантированных КЦ, но получили прямую взаимосвязь между площадью имплантата и релизом антибиотика. Чем больше площадь, тем выше выделение антибиотика, что подтверждается и результатами группы B.A. Masri et al. [15]. В их исследовании выявлено увеличение элюции антибиотика при увеличении его площади и неизменном объеме цемента. Данное обстоятельство объясняется тем, что релиз антибиотика происходит с наиболее поверхностных слоев цемента. Элюция подавляющего количества антибиотика происходит из поверхностного слоя толщиной 100 мкм, тогда как только 19 % его было элюировано из более глубокого слоя толщиной 700 мкм [9].

Элюция антибиотика в зависимости от пористости костного цемента

Пористая структура костного цемента увеличивает площадь поверхности выделения (за счет контакта с окружающей средой), следовательно, выхода антибиотика. R. Miller et al. [16] создали высокопористый костный цемент путем добавления кусков ванкомицина. Значительно более

высокую элюцию антибиотика наблюдали в случае, когда антибиотик был тщательно измельчен перед добавлением его в КЦ [16]. В то же время неомогенное распределение антибиотика в КЦ может привести к неравномерному релизу антибиотика. A.C. McLaren et al. [17] сравнили различные методы ручной гомогенизации цемента и антибиотика и не выявили, что ручное смешивание приводило к неравномерному релизу антибиотика. G. Lewis et al. [18] анализировали загруженный вручную и предварительно смешанный Cemex (Tecres, Sommacampagna, Италия). Хотя в этом исследовании сообщалось о схожей структуре цементов после полимеризации, скорость элюирования антибиотика, добавленного кустарно, была в среднем на 36 % ниже [18]. Из-за этих довольно противоречивых результатов некоторые авторы вообще не рекомендуют использовать кустарное добавление антибиотиков к КЦ, утверждая, что изготовленные промышленным путем КЦ с антибиотиком обеспечивают равномерный релиз последнего [18].

Независимо от метода добавления антибиотика в костный цемент пористость можно изменить с помощью системы вакуумного смешивания, которая предназначена для уменьшения попадания воздуха в цемент. Однако влияние вакуумного смешивания на элюцию антибиотика зависит также от таких факторов как растворимость антибиотика в воде, градиент диффузии и, прежде всего, тип цемента [19, 20].

J. Meyer et al. сравнили влияние системы вакуумного смешивания на различные коммерчески доступные КЦ, содержащие гентамицин. В то время как элюция антибиотика была увеличена при использовании вакуумного смесителя для Palacos® R+G и Cobalt® G-HV (Biomet, Варшава, Индиана, США), она оказалась ниже для Cemex® Genta (Exactech, Гейнсвилл, Флорида, США), SmartSet® GMV (DePuy, Варшава, Индиана, США) и VersaBond® AB (Smith & Nephew, Лондон, Великобритания) [21].

Пористость может быть дополнительно изменена *in vitro* с помощью специальных добавок [22]. M. Shi et al. выявили, что добавленный желатин способствует образованию пор в костном цементе [23]. L. Chen et al. исследовали корреляцию пористости ПММА с размером частиц и массовой долей желатина [24]. Другими компонентами, представляющими интерес для увеличения пористости костного цемента, являются соединения фосфата кальция (CaP), которые могут увеличивать пористость костных цементов, тем самым увеличивая элюцию препарата [25]. Другим соединением-порогоном выступает карбонат кальция, являющийся компонентом коммерчески доступного костного цемента Copal® spacet, специально предназначенного для использования в качестве основы спейсера. R.G. Bitsch et al. [26] сообщили о микропористой структуре этого вида цемента в отличие от плотной структуры Palacos® R+G, лучшее вымывание нескольких антибиотиков наблюдали при использовании Copal® spacet. В то же время другое исследование не смогло подтвердить заявляемые характеристики элюции антибиотиков из цемента Copal® spacet и Palacos® R+G при загрузке комбинации ванкомицина и гентамицина в эти два цемента [27]. Для повышения пористости КЦ с одновременным контролем элюции антибиотиков используют включение в КЦ биоразлагаемых полимеров на основе полимолочно-гликолиевой кислоты (PLGA) [28–30]. Как вариант могут быть использованы крупные кристаллы поваренной соли в наружных слоях имплантата из КЦ. Растворяясь, соль оставляет объемные лакуны в поверхностных слоях имплантата, что повышает площадь выхода антибиотика в окружающую среду [31]. Простейшим способом повышения отдачи антибиотика является перфорация имплантата в стадии изготовления из КЦ [32].

Элюция антибиотиков и комбинаций в зависимости от их вида, количества и технологии включения в КЦ

Добавление антибиотиков в КЦ снижает его механические характеристики, поскольку молекулы антибиотиков изменяют процессы полимеризации цемента. P.H. Hsieh et al. сообщили о снижении прочности на сжатие на 37 % при добавлении раствора гентамицина к КЦ Simplex (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) [33]. В настоящее время сложился консенсус, что в КЦ следует добавлять только кристаллические антибиотики, которые *in vitro* признаны подходящими для включения в КЦ [34, 35]. На механические свойства КЦ влияют не только его форма, но и его тип. Некоторые антибиотики в большей степени нарушают процессы полимеризации КЦ, чем другие. Например, рифампицин, имеющий кристаллическую структуру, может полностью подавлять процессы полимеризации КЦ [36].

Говоря о возможности использования того или иного вида антибиотиков, следует неуклонно оценивать температурную устойчивость последнего, поскольку при полимеризации КЦ разогревается значительно выше показателя в 50–60° по Цельсию. Однако, как было установлено в отечественном исследовании, кратковременный нагрев в ходе полимеризации до 80° не привел к деструкции противотуберкулезных препаратов [37].

Важной составляющей также является количество добавляемого антибиотика, которое к настоящему времени окончательно не установлено. В исследовании с КЦ Palacos® R+G и Copal® spacet добавление доли антибиотика в количестве 2,5 % снизило прочность на сжатие костного цемента до значения, близкого к требуемым 70 МПа [27].

A. Lilikakis et al. изучили влияние добавления ванкомицина к КЦ Palamed® (Haereus, Ханау, Германия) и Copal® G+C (Haereus, Ханау, Германия) и установили, что добавление 5 % ванкомицина сохраняло прочность на сжатие КЦ значительно выше требуемых 70 МПа для обоих цемента. Даже при добавлении 10 % ванкомицина прочность на сжатие снизилась всего на 18,15 и 17,48 % соответственно, а прочность на сжатие обоих цемента осталась выше порогового значения 70 МПа [38]. Доля антибиотика в КЦ 5–10 % считается достаточной для приготовления временного спейсера [34, 35, 38, 39]. Поскольку механическую нагрузку на временный спейсер можно контролировать путем ограничения весовой нагрузки, ряд авторов допускает увеличение доли антибиотика до 20 % при его изготовлении [40], но в то же время следует учитывать тот факт, что увеличение дозы антибиотика выше 5 % может приводить к замедлению полимеризации костного цемента [37].

Вызывает вопросы техника добавления антибиотика в КЦ. K.D. Kuhn et al. сообщают о необходимости тщательной гомогенизации кристаллов антибиотика и сухого компонента КЦ при дробном добавлении антибиотика [34]. В то же время, J. Parvizi et al. предлагают одномоментное добавление антибиотика в цементный порошок, что приводит к «грубой» гомогенизации. Утверждается, что подобная техника способствует максимальному вымыванию антибиотика после затвердевания КЦ из-за образования конгломератов добавляемого препарата [41]. J.C. Laine et al. сравнили эффекты различных методов добавления антибиотиков и подтвердили влияние разности степени гомогенизации КЦ и антибиотика. Отказ от процесса гомогенизации вызвал образование пор в КЦ. Несмотря на это, последующие механические испытания не выявили существенной разницы в его прочности [42].

Таким образом, выбор антибиотика для включения в КЦ обусловлен его доступностью, стерильностью, термостабильностью, наличием или отсутствием кристаллической формы в виде порошка и достаточной кинетикой элюции.

Как правило, релиз антибиотиков происходит либо непрерывно, либо «взрывным» способом. Типичным представителем элюции с непрерывной кинетикой является гентамицин [9]. Ванкомицин же обычно высвобождается взрывоподобно с высокой скоростью начального релиза с переходом на резкий его спад. R. Galvez-Lopez et al., сравнив кинетику элюции 11 различных антибиотиков, пришли к выводу, что каждый антибиотик демонстрирует свою собственную картину высвобождения. Например, моксифлоксацин показал более длительный релиз, чем ванкомицин, меропенем демонстрирует непрерывно снижающуюся кинетику элюции в течение длительного периода времени [36].

Комбинация антибиотиков дополнительно влияет на элюирование. Описаны синергические и антагонистические эффекты антибиотиков, включенных в КЦ. P.H. Hsieh et al. исследовали элюирование антибиотиков гентамицина и ванкомицина из КЦ Simplex®. Данная комбинация увеличила высвобождение ванкомицина на 145 %, а гентамицина на 45 % соответственно [33]. E.P. Paz et al. изучали комбинации более двух антибиотиков: добавление цефазолина значительно увеличило элюирование ванкомицина из КЦ, содержащего ещё и гентамицин [43]. Однако кинетика элюции изменяется не только комбинацией антибиотиков, но и, как сказано выше, их относительной массой в КЦ. Ярким примером является значительное увеличение кинетики элюции гентамицина при увеличении доли ванкомицина в цементе [20]. L. Kaplan et al. исследовали комбинацию даптомицина с тобрамицином и выявили повышение кинетики релиза даптомицина при начальном увеличении количества тобрамицина [44].

Для локального воздействия на микрофлору при применении спейсера из КЦ в ряде комбинаций самым простым способом увеличения кинетики элюции антибиотика является повышение его доли в цементе. Так, увеличение количества ванкомицина приводило к увеличению элюции антибиотика из цемента [27].

Другим направлением, позволяющим увеличить активность антибиотиков в отношении патогенной микрофлоры, является использование комбинации препаратов серебра с различными антибиотиками [45–47].

Сводная информация о факторах, влияющих на элюцию антибиотиков и способах ее улучшения, приведена в таблице 1.

Таблица 1

Факторы, влияющие на элюцию антибиотиков

Автор, год исследования	Вид КЦ	Используемые антибиотики (АБ)	Фактор, влияющий на элюцию АБ	Результат
G.T. Ensing et al., 2014 [12]	Copal, Palacos R-G	Гентамицин, Клиндамицин	В зависимости от вида КЦ	КЦ Copal превосходит Palacos R-G
R.E. Duey et al., 2012 [14]	Simplex P	Тобрамицин, Ванкомицин	Увеличение площади КЦ	Увеличение площади приводит к увеличению элюции АБ
B.A. Masri et al., 1995 [15]	Simplex P	Гентамицин	Увеличение площади КЦ	Увеличение площади приводит к увеличению элюции АБ

Таблица 1 (продолжение)

Факторы, влияющие на элюцию антибиотиков

Автор, год исследования	Вид КЦ	Используемые антибиотики (АБ)	Фактор, влияющий на элюцию АБ	Результат
R. Miller et al., 2012 [16]	Simplex P	Ванкомицин	Увеличение пористости КЦ при замешивании за счет включения более крупных фрагментов АБ	Увеличение пористости КЦ приводило к увеличению элюции АБ
A.C. McLaren et al., 2009 [17]	Cemex G, Cobalt G-HV, Palacos G, Simplex P, Smart Set G HV	Гентамицин	Способ замешивания КЦ	Не выявлено разницы между «кустарным» и фабричным смешиванием КЦ с АБ
G. Lewis et al., 2005 [18]	Cemex G	Гентамицин	Способ замешивания КЦ	Кустарное замешивание КЦ с АБ снижает скорость элюции
J. Meyer et al., 2011 [21]	Palacos R+G, Cobalt G-HV, Cemex Genta	Гентамицин	Использование вакуумного замешивания	Элюция АБ увеличена у Palacos R + G и Cobalt G-HV, и уменьшена у Cemex Genta
K. Wu et al., 2016 [22]	Osteobond copolymer bone cement, Zimmer	Гентамицин	Увеличение пористости КЦ за счет добавления желатина и керамических гранул	Добавление порошков увеличило элюцию АБ. Элюция АБ была выше при добавлении желатина
M. Shi et al., 2011 [23]	SmartSet	Колистин	Увеличение пористости КЦ за счет добавления желатина	Добавление желатина увеличивает пористость КЦ
L. Chen et al., 2019 [24]	Mendec Spine Resin and Kit	Гентамицин	Увеличение пористости КЦ за счет добавления желатина	Увеличение массовой доли желатина коррелирует с увеличением элюции АБ
R.G. Bitsch et al., 2015 [26]	Copal, Palacos R + G	Гентамицин	Увеличение пористости КЦ за счет добавления CaCO ₃ в КЦ Copal	Добавление CaCO ₃ увеличивает элюцию АБ
S.P Boelch et al., 2018 [27]	Copal, Palacos R + G	Гентамицин	Увеличение пористости КЦ за счет добавления CaCO ₃ в КЦ Copal	Не выявлена разница в элюции
P.P. Spicer et al., 2013 [30]		Колистин	Увеличение пористости КЦ за счет добавления полимолочной-ко-гликолевой кислоты (PGLA)	Добавление PGLA увеличивает элюцию
И.Ф. Ахтямов и др., 2015 [31]	Не указан	Не указан	Добавление кристаллов поваренной соли в застывающий КЦ	Растворяясь, поваренная соль увеличивает площадь отдачи АБ
Г.В. Куропаткин, И.Ф. Ахтямов, 2014 [32]	Не указан	Не указан	Увеличение площади КЦ за счет его перфорации	Увеличенная площадь КЦ увеличивает элюцию АБ
A. Zahar, P. Hannah, 2016 [40]	Не указан	Не указан	Увеличение массовой доли АБ до 20 %	Увеличение массовой доли АБ ведет к увеличению элюции АБ
J.C. Laine et al., 2011 [42]	DePuy SmartSet MV Bone Cement	Ванкомицин	Отказ от процесса гомогенизации при смешивании	Увеличение пор в КЦ при отказе гомогенизации при смешивании
R. Galvez-Lopez et al., 2014 [36]	Medium viscosity bone cement DePuy	Ванкомицин, Гентамицин, Даптомицин, Моксифлоксацин, Рифампицин, Цефотаксим, Цефепим, Амоксициллин, Клавуланат, Ампициллин, Меропенем, Эртапенем	Вид АБ	Элюция меняется в зависимости от вида АБ
P.H. Hsieh et al., 2009 [33]	Simplex	Ванкомицин, Гентамицин	Комбинирование АБ	Оба АБ потенцировали увеличение элюции друг друга
E.P. Paz et al., 2015 [43]	Palacos R + G	Цефазолин, Ванкомицин	Комбинирование АБ	Добавление цефазолина значительно увеличило элюирование ванкомицина из костного цемента, содержащего ещё и гентамицин
L. Kaplan et al., 2012 [44]	Не указано	Даптомицин, Тобрамицин	Комбинирование АБ	Увеличение начальной концентрации тобрамицина увеличивает элюцию даптомицина

Таблица 1 (продолжение)

Факторы, влияющие на элюцию антибиотиков

Автор, год исследования	Вид КЦ	Используемые антибиотики (АБ)	Фактор, влияющий на элюцию АБ	Результат
Е.О. Перецманас и др., 2021 [37]	Cemex	Изониазид, Циклосерин, Рифампицин, Амикацин, Канамицин, Этамбутол	Вид АБ	Разные виды противотуберкулезных препаратов показали разную динамику элюции
Е.М. Гордина и др., 2024 [45]	Depuy CMW 1 Gentamicin	Цефтазидим, Ванкомицин, Повиаргол	Добавление препаратов серебра	Увеличение препаратов серебра увеличивало АБ эффективность образцов
С.А. Божкова и др., 2023 [46]	Depuy CMW 1 Gentamicin	Ванкомицин, Повиаргол	Добавление препаратов серебра	Добавление препаратов серебра увеличивало АБ эффективность образцов
С.А. Божкова и др., 2021 [47]	Depuy CMW 1 Gentamicin	Ванкомицин, Повиаргол	Добавление препаратов серебра	Комбинация ванкомицина с высокодисперсным серебром пролонгировала антимикробную активность образцов

ОБСУЖДЕНИЕ

Обращаясь к опубликованным трудам, можно говорить, что сформирована парадигма улучшения элюции антибиотиков из ПММА, заключающаяся, по большому счету, в работе с самим цементом: с его составом, геометрией и структурой. Однако следование ей не привело к появлению какого-либо законченного решения, зачастую невыполнимо (не внедрено), а иногда и снижает эксплуатационные и качественные свойства КЦ.

Гипотетически увеличение площади поверхности цемента, его пористости и, соответственно, релиза антибиотика можно добиться путем индивидуализированного проектирования. В таком случае структура импланта должна позволять не только помещать цемент внутри изделия, но и формировать контактную площадь имплантата с цементом и костью, позволяющую антибиотику элюировать из более глубоких слоев КЦ. На сегодняшний день одним из предлагаемых решений могут стать имплантаты, имеющие решетчатую структуру, что позволит поместить цемент с антибиотиком внутри изделия, увеличивая площадь контакта и пористость при сохранении качественных и эксплуатационных свойств.

В работе П.В. Большакова и др. [48] представлены результаты проектирования и оптимизации решетчатого эндопротеза ножки кролика, морфологическое исследование свидетельствует о сохранении диффузии веществ и миграции клеток через решетчатый эндопротез. Помещать цемент внутри решетчатого импланта можно с помощью специальной силиконовой матрицы, аналогичной для отливки спейсеров. Для формирования контактной площади грани силиконовой матрицы должны иметь выступы, с помощью которых и будет увеличиваться свободная площадь поверхности цемента.

Зачастую решетчатые имплантаты изготавливают с помощью аддитивных технологий [49–51]. Преимущества данной технологии заключаются не только в возможности изготовления индивидуализированных изделий для учета особенностей пациента, но и в возможности производства сложной нерегулярной трёхмерной геометрии [52, 53]. Изделия, произведенные при помощи аддитивных технологий, обеспечивают как необходимые прочностные свойства, так и биосовместимость, биоразлагаемость, стерилизуемость [54, 55]. Для производства имплантатов чаще всего используют технологию SLM-печати, так как она позволяет изготавливать детали с высокой точностью, спроектированной геометрией и детализацией. Такая технология печати предназначена для имплантатов с решетчатой структурой, она улучшает остеоинтеграцию [56, 57]. При переходе к персонализированной медицине необходимо сканирование органов, которые в дальнейшем будут заменены. В качестве одного из методов получения цифрового двойника органа является компьютерная томография [58–61]. Такое решение позволяет проводить численные расчеты для оценки напряженно-деформированного состояния имплантов и костного органа [57].

Наиболее распространено два метода проектирования изделий, изготавливаемых с помощью аддитивных технологий [62]. Первый метод — использование в ходе проектирования элементарных ячеек, они же базовые элементы, которые заполняют объем изделия [63]. Так, в работе Н.В. Харина и др. [64] отмечается влияние распределения элементарной ячейки на прочность конструкции. Вторым методом является использование топологической или структурной оптимизации. П.В. Большаков и др. [65] исследовали методы оптимизации для тазобедренных имплантов, в ходе данной работы достигнуто 11 % пористость имплантов без ухудшения прочностных характеристик.

Таким образом, использование имплантатов на основе решетчатых структур совместно с КЦ и антибиотиками могло бы позволить улучшить элюцию антибиотика из КЦ, не вмешиваясь или минимально вмешиваясь в его параметры, заданные изготовителем, что могло бы стать одним из вариантов решения данной проблемы. Однако, учитывая тот факт, что отсутствуют какие-либо работы по данному вопросу, данная гипотеза требует подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся недостатки использования КЦ на основе ПММА нивелируются его явными преимуществами при лечении и профилактике ортопедической инфекции, что еще много лет будет актуально, несмотря на активный рост антибиотикорезистентной микрофлоры.

Многочисленные публикации, посвященные использованию КЦ как экспериментального, так и непосредственно клинического характера, демонстрируют яркую противоречивость подходов к применению КЦ на основе ПММА. Вместе с тем, не вызывает сомнений важность аспекта, формирующего практическую проблему локальной борьбы с инфекционным процессом, контроль элюции антибиотиков при установке спейсеров из КЦ.

Сформирована парадигма улучшения элюции антибиотиков из ПММА, заключающаяся в работе с самим цементом: с его составом, геометрией и структурой. Однако следование парадигме не привело к появлению какого-либо законченного решения, зачастую невыполнимо (не внедрено), а иногда и снижает эксплуатационные качества КЦ.

Иным подходом могут стать научные изыскания, направленные на изучение эффективности спейсеров с преформированной основой и нанесением покрытия из КЦ, без или с минимальным вмешательством в его свойства, заданные изготовителем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет предоставленного в 2024 году Академией наук Республики Татарстан гранта на осуществление фундаментальных и прикладных научных работ в научных и образовательных организациях, предприятиях и организациях реального сектора экономики Республики Татарстан.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Romanò CL, Scarponi S, Gallazzi E, et al. Antibacterial coating of implants in orthopaedics and trauma: a classification proposal in an evolving panorama. *J Orthop Surg Res*. 2015;10:157. doi: 10.1186/s13018-015-0294-5.
- Winkler H, Haiden P. Allograft Bone as Antibiotic Carrier. *J Bone Jt Infect*. 2017;2(1):52-62. doi: 10.7150/jbji.17466.
- Меликова Р.Э., Цискарашвили А.В., Артюхов А.А., Соколова Н.В. In vitro исследование динамики элюции антибактериальных препаратов, импрегнированных в матрицы на основе полимерного гидрогеля. *Гений ортопедии*. 2023;29(1):64-70. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-1-64-70.
- Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Волков А.В. и др. In vivo эффективность полимерных гидрогелей, импрегнированных антибактериальным препаратом, при хроническом остеомиелите. *Гений ортопедии*. 2023;29(5):535-545. doi: 10.18019/1028-4427-2023-29-5-535-545. EDN: MZYINT.
- Amin TJ, Lamping JW, Hendricks KJ, McIlff TE. Increasing the elution of vancomycin from high-dose antibiotic-loaded bone cement: a novel preparation technique. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(21):1946-1951. doi: 10.2106/JBJS.L.00014.
- Anagnostakos K, Kelm J, Regitz T, et al. In vitro evaluation of antibiotic release from and bacteria growth inhibition by antibiotic-loaded acrylic bone cement spacers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005;72(2):373-378. doi: 10.1002/jbm.b.30171.
- Ensing GT, Hendriks JG, Jongsma JE, et al. The influence of ultrasound on the release of gentamicin from antibiotic-loaded acrylic beads and bone cements. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005;75(1):1-5. doi: 10.1002/jbm.b.30140.
- Frutos G, Pastor JY, Martínez N, et al. Influence of lactose addition to gentamicin-loaded acrylic bone cement on the kinetics of release of the antibiotic and the cement properties. *Acta Biomater*. 2010;6(3):804-811. doi: 10.1016/j.actbio.2009.08.028.
- von Hertzberg-Boelch SP, Luedemann M, Rudert M, Steinert AF. PMMA Bone Cement: Antibiotic Elution and Mechanical Properties in the Context of Clinical Use. *Biomedicines*. 2022;10(8):1830. doi: 10.3390/biomedicines10081830.
- Wall V, Nguyen TH, Nguyen N, Tran PA. Controlling Antibiotic Release from Polymethylmethacrylate Bone Cement. *Biomedicines*. 2021;9(1):26. doi: 10.3390/biomedicines9010026.
- Божкова С.А., Новокшенова А.А., Конев В.А. Современные возможности локальной антибиотикотерапии перипротезной инфекции и остеомиелита (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2015;21(3):92-107. doi: 10.21823/2311-2905-2015-0-3-92-107.
- Ensing GT, van Horn JR, van der Mei HC, et al. Copal bone cement is more effective in preventing biofilm formation than Palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(6):1492-1498. doi: 10.1007/s11999-008-0203-x.
- Kendall RW, Duncan CP, Smith JA, Ngui-Yen JH. Persistence of bacteria on antibiotic loaded acrylic depots. A reason for caution. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;(329):273-280. doi: 10.1097/00003086-199608000-00034.
- Duey RE, Chong AC, McQueen DA, et al. Mechanical properties and elution characteristics of polymethylmethacrylate bone cement impregnated with antibiotics for various surface area and volume constructs. *Iowa Orthop J*. 2012;32:104-115.
- Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP, et al. Effect of varying surface patterns on antibiotic elution from antibiotic-loaded bone cement. *J Arthroplasty*. 1995;10(4):453-459. doi: 10.1016/s0883-5403(05)80145-7.
- Miller R, McLaren A, Leon C, McLemore R. Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(10):2677-2683. doi: 10.1007/s11999-012-2351-2.
- McLaren AC, Nugent M, Economopoulos K, et al. Hand-mixed and premixed antibiotic-loaded bone cement have similar homogeneity. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(7):1693-1698. doi: 10.1007/s11999-009-0847-1.
- Lewis G, Janna S, Bhattaram A. Influence of the method of blending an antibiotic powder with an acrylic bone cement powder on physical, mechanical, and thermal properties of the cured cement. *Biomaterials*. 2005;26(20):4317-4325. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.11.003.

19. Samelis PV, Papagrigorakis E, Sameli E, et al. Current Concepts on the Application, Pharmacokinetics and Complications of Antibiotic-Loaded Cement Spacers in the Treatment of Prosthetic Joint Infections. *Cureus*. 2022;14(1):e20968. doi: 10.7759/cureus.20968.
20. Kuhn KD. *PMMA Cements*. Berlin: Springer; 2014:303.
21. Meyer J, Piller G, Spiegel CA, et al. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(22):2049-2056. doi: 10.2106/JBJS.J.01777.
22. Wu K, Chen YC, Hsu YM, Chang CH. Enhancing Drug Release From Antibiotic-loaded Bone Cement Using Porogens. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016;24(3):188-195. doi: 10.5435/JAAOS-D-15-00469.
23. Shi M, Kretlow JD, Spicer PP, et al. Antibiotic-releasing porous polymethylmethacrylate/gelatin/antibiotic constructs for craniofacial tissue engineering. *J Control Release*. 2011;152(1):196-205. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.01.029.
24. Chen L, Tang Y, Zhao K, et al. Fabrication of the antibiotic-releasing gelatin/PMMA bone cement. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019;183:110448. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110448.
25. Fini M, Giavaresi G, Aldini NN, et al. A bone substitute composed of polymethylmethacrylate and alpha-tricalcium phosphate: results in terms of osteoblast function and bone tissue formation. *Biomaterials*. 2002;23(23):4523-4531. doi: 10.1016/s0142-9612(02)00196-5.
26. Bitsch RG, Kretzer JP, Vogt S, et al. Increased antibiotic release and equivalent biomechanics of a spacer cement without hard radio contrast agents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;83(2):203-209. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.019.
27. Boelch SP, Rueckl K, Fuchs C, et al. Comparison of Elution Characteristics and Compressive Strength of Biantibiotic-Loaded PMMA Bone Cement for Spacers: Copal® Spacem with Gentamicin and Vancomycin versus Palacos® R+G with Vancomycin. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4323518. doi: 10.1155/2018/4323518.
28. Gentile P, Chiono V, Carmagnola I, Hatton PV. An overview of poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA)-based biomaterials for bone tissue engineering. *Int J Mol Sci*. 2014;15(3):3640-3659. doi: 10.3390/ijms15033640.
29. Mader JT, Calhoun J, Cobos J. In vitro evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated biodegradable beads and polymethylmethacrylate beads. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(2):415-418. doi: 10.1128/AAC.41.2.415.
30. Spicer PP, Shah SR, Henslee AM, et al. Evaluation of antibiotic releasing porous polymethylmethacrylate space maintainers in an infected composite tissue defect model. *Acta Biomater*. 2013;9(11):8832-8839. doi: 10.1016/j.actbio.2013.07.018.
31. Ахтямов И.Ф., Каминский А.В., Поляк Л.Н. и др. Способ изготовления стейсера из костного цемента. Патент РФ на изобретение № 2542510. 20.02.2015. Бюл. № 5. Доступно по: https://www.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=RUPAT&rn=9871&DoNumber=2542510&TypeFile=html. Ссылка активна на 16.10.2024.
32. Куропаткин Г.В. и Ахтямов И.Ф. *Костный цемент в травматологии и ортопедии*. Казань: ТаГраф; 2014:128-131.
33. Hsieh PH, Tai CL, Lee PC, Chang YH. Liquid gentamicin and vancomycin in bone cement: a potentially more cost-effective regimen. *J Arthroplasty*. 2009;24(1):125-130. doi: 10.1016/j.arth.2008.01.131.
34. Kühn KD, Renz N, Trampuz A. Local antibiotic therapy. *Unfallchirurg*. 2017;120(7):561-572. (In German) doi: 10.1007/s00113-017-0372-8.
35. Anagnostakos K. Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections. *J Bone Jt Infect*. 2017;2(1):29-37. doi: 10.7150/bjbi.16067.
36. Gálvez-López R, Peña-Monje A, Antelo-Lorenzo R, et al. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(1):70-74. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.014.
37. Перецманас Е.О., Артюхов А.А., Штильман М.И. и др. Исследование элюционных характеристик противотуберкулезных препаратов, смешанных с костным цементом. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(4):30-35. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-4-30-35.
38. Lilikakis A, Sutcliffe MP. The effect of vancomycin addition to the compression strength of antibiotic-loaded bone cements. *Int Orthop*. 2009;33(3):815-819. doi: 10.1007/s00264-008-0521-3.
39. Lachiewicz PF, Wellman SS, Peterson JR. Antibiotic Cement Spacers for Infected Total Knee Arthroplasties. *J Am Acad Orthop Surg*. 2020;28(5):180-188. doi: 10.5435/JAAOS-D-19-00332.
40. Zahar A, Hannah P. Addition of antibiotics to bone cement for septic prosthesis exchange. *Oper Orthop Traumatol*. 2016;28(2):138-144. (In German) doi: 10.1007/s00064-015-0424-6.
41. Parvizi J. Antibiotic spacers in the infected hip: optimising placement. *Orthop Procs*. 2017;99-B(SUPP_7):126-126. doi: 10.1302/1358-992X.99BSUPP_7.CCJR2016-126.
42. Laine JC, Nguyen TQ, Buckley JM, Kim HT. Effects of mixing techniques on vancomycin-impregnated polymethylmethacrylate. *J Arthroplasty*. 2011;26(8):1562-1566. doi: 10.1016/j.arth.2011.02.011.
43. Paz E, Sanz-Ruiz P, Abenojar J, et al. Evaluation of Elution and Mechanical Properties of High-Dose Antibiotic-Loaded Bone Cement: Comparative "In Vitro" Study of the Influence of Vancomycin and Cefazolin. *J Arthroplasty*. 2015;30(8):1423-1429. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.040.
44. Kaplan L, Kurdziel M, Baker KC, Verner J. Characterization of daptomycin-loaded antibiotic cement. *Orthopedics*. 2012;35(4):e503-e509. doi: 10.3928/01477447-20120327-19.
45. Гордина Е.М., Божкова С.А., Гаждимагомедов М.Ш. Антибактериальная активность комбинаций цефтазидима, ванкомицина с препаратом серебра в составе костного цемента. *Проблемы медицинской микологии*. 2024;26(2):104.
46. Божкова С.А., Гордина Е.М., Артюх В.А., Юдин В.Е. Комбинированное действие серебра и ванкомицина в составе костного цемента в отношении основных возбудителей перипротезной инфекции. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;1(1):37-45. doi: 10.20333/25000136-2023-1-37-45.
47. Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А. и др. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(2):54-64. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64.
48. Bolshakov P, Raginov I, Egorov V, et al. Design and Optimization Lattice Endoprosthesis for Long Bones: Manufacturing and Clinical Experiment. *Materials (Basel)*. 2020;13(5):1185. doi: 10.3390/ma13051185.
49. Килина П.Н., Сиротенко Л.Д., Козлов М.С., Дроздов А.А. Теплофизические аспекты обеспечения качества высокопористых имплантатов с ячеистой структурой, полученных методом селективного лазерного сплавления. *Российский журнал биомеханики*. 2023;27(4):200-211. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2023.4.16.
50. Borovkov AI, Maslov LB, Zhmaylo MA, et al. Elastic properties of additively produced metamaterials based on lattice structures. *Materials Physics and Mechanics*. 2023;51(7):42-62. doi: 10.18149/MPM.5172023_6.
51. Сушенцов Е.А., Мусаев Э.Р., Маслов Л.Б. и др. Компьютерное моделирование, 3D-принтинг и индивидуальное протезирование в лечении больного с остеосаркомой костей таза. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2019;11(4):53-61.
52. Акифьев К.Н., Харин Н.В., Стаценко Е.О. и др. Пилотное исследование потери устойчивости на сжатие решетчатого эндопротеза с помощью рентгеновской томографии. *Российский журнал биомеханики*. 2023;27(4):40-49. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2023.4.03.
53. Федорова Н.В., Косинов А.М. Определение механических параметров и проницаемости пористых костных имплантатов из титанового сплава в условиях их взаимодействия с биологическими жидкостями. *Российский журнал биомеханики*. 2023;28(1):54-66. doi: 10.15593/RZhBiomeh/2024.1.04.
54. Abdudeen A, Qudeiri JEA, Kareem A, Valappil AK. Latest developments and insights of orthopedic implants in biomaterials using additive manufacturing technologies. *J Manuf Mater Process*. 2022;6(6):162. doi: 10.3390/jmmp6060162.

55. Frazar EM, Shah RA, Dziubla TD, Hilt JZ. Multifunctional temperature-responsive polymers as advanced biomaterials and beyond. *J Appl Polym Sci.* 2020;137(25):48770. doi: 10.1002/app.48770.
56. Sufiiarov VSh, V Borisov EV, Sokolova VO, et al. Structural analysis of an endoprosthesis designed with graded density lattice structures. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2021;37(2):e3420. doi: 10.1002/cnm.3420.
57. Müller P, Gembarski PC, Lachmayer R. Design automation of a patient-specific endoprosthesis with multi-objective optimized lattice structures. In: Lachmayer R, Bode B, Kaierle S. (eds.) *Innovative Product Development by Additive Manufacturing 2021*. Springer International Publ.; 2022:113-128. doi:10.1007/978-3-031-05918-6_8.
58. Gerasimov O, Kharin N, Statsenko E, et al. Patient-Specific Bone Organ Modeling Using CT Based FEM. In: *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*. Cham: Springer; 2022;141:125-139. doi: 10.1007/978-3-030-87809-2_10.
59. Gerasimov OV, Kharin NV, Fedyanin AO, et al. Bone Stress-Strain state Evaluation using CT based FEM. *Front. Mech. Eng.* 2021;7:688474. doi: 10.3389/fmech.2021.688474.
60. Герасимов О.В., Рахматулин Р.Р., Балтина Т.В., Саченков О.А. Определение механических свойств костной ткани численно-цифровым методом на основе данных компьютерной томографии. *Российский журнал биомеханики.* 2023;27(3):53-66. doi: 10.15593/RZhBiomech/2023.3.04.
61. Харин Н.В., Герасимов О.В., Большаков П.В., и др. Методика определения ортотропных свойств костного органа по данным компьютерной томографии. *Российский журнал биомеханики.* 2019;23(3):460-468. doi: 10.15593/RZhBiomech/2019.3.11.
62. Bolshakov P, Kharin N, Agathonov A, et al. Extension of the Voronoi Diagram Algorithm to Orthotropic Space for Material Structural Design. *Biomimetics* (Basel). 2024;9(3):185. doi: 10.3390/biomimetics9030185.
63. Bolshakov P, Kharin N, Kashapov R, Sachenkov O. Structural Design Method for Constructions: Simulation, Manufacturing and Experiment. *Materials* (Basel). 2021;14(20):6064. doi: 10.3390/ma14206064.
64. Kharin N, Bolshakov P, Kuchumov AG. Numerical and Experimental Study of a Lattice Structure for Orthopedic Applications. *Materials* (Basel). 2023;16(2):744. doi: 10.3390/ma16020744.
65. Bolshakov P, Kuchumov AG, Kharin N, et al. Method of computational design for additive manufacturing of hip endoprosthesis based on basic-cell concept. *Int J Numer Method Biomed Eng.* 2024;40(3):e3802. doi: 10.1002/cnm.3802.

Статья поступила 19.08.2024; одобрена после рецензирования 14.10.2024; принята к публикации 10.12.2024.

The article was submitted 19.08.2024; approved after reviewing 14.10.2024; accepted for publication 10.12.2024.

Информация об авторах:

Рашид Актасович Шафигулин — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры, врач — травматолог-ортопед, rashid221@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6146-4470>;

Ильдар Фуатович Ахтямов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, врач — травматолог-ортопед, yalta60@mail.ru;

Алексей Львович Емелин — кандидат медицинских наук, доцент кафедры, врач — травматолог-ортопед, travmatica@mail.ru;

Игорь Алексеевич Беспалов — лаборант-исследователь, bespalovigora@gmail.com;

Кирилл Николаевич Акифьев — лаборант-исследователь, kirill.akifyev@mail.ru.

Information about the authors:

Rashid A. Shafigulin — Candidate of Medical Sciences, orthopaedic surgeon, department assistant, rashid221@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-6146-4470>;

Ildar F. Akhtyamov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department, orthopaedic surgeon, yalta60@mail.ru;

Aleksey L. Emelin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department, orthopaedic surgeon, travmatica@mail.ru;

Igor A. Bespalov — research assistant, bespalovigora@gmail.com;

Kirill N. Akifyev — research assistant, kirill.akifyev@mail.ru.

Вклад авторов:

Шафигулин Р.А. — концептуализация, методология, проведение исследования, визуализация исследования, написание первоначального варианта и его редактирование.

Ахтямов И.Ф. — контроль и управление проектом, рецензирование исследования.

Емелин А.Л. — рецензирование, редактирование.

Беспалов И.А. — написание первоначального варианта.

Акифьев К.Н. — написание первоначального варианта.