

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-337-344>



Потенциал применения костнозаменяющих материалов на основе гидроксиапатита в хирургии позвоночника

У.Ф. Мухаметов^{1*}, С.В. Люлин², Д.Ю. Борзунов³

¹ Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Медицинский центр «Кармель», Россия, Челябинск

³ Уральский государственный медицинский университет, Россия, Екатеринбург

* **Контакты:** Мухаметов Урал Фаритович, e-mail: ufa.rkbkuv@doctorrb.ru

Мухаметов Урал Фаритович — к.м.н., отделение травматологии и ортопедии, orcid.org/0000-0003-3694-3302

Люлин Сергей Владимирович — д.м.н., отделение хирургии позвоночника и нейрохирургии, orcid.org/0000-0002-2549-1059

Борзунов Дмитрий Юрьевич — д.м.н., профессор, кафедра травматологии и ортопедии, orcid.org/0000-0003-3720-5467

Аннотация

Рост числа первичных замен суставов во всем мире вызывает увеличение количества ревизионных операций эндопротезирования из-за бактериальной инфекции. Ревизионная хирургия с использованием бесцементных имплантатов кажется благоприятной для долгосрочного результата, а использование костных трансплантатов, пропитанных антибиотиками, может контролировать инфекцию и обеспечивать хорошую поддержку имплантата. Аутологичные костные трансплантаты (аутогенные трансплантаты) применяются в хирургии для заполнения дефектов и импазионной пластики при реконструкции позвоночника. Из-за их превосходной остеоиндуктивной способности аутогенные трансплантаты считаются «золотым стандартом» для этих методов лечения. Однако из-за лучшего соотношения затрат и выгод также часто используются аллотрансплантаты. В случае ограниченной доступности доноров для аутологичных или аллогенных костных трансплантатов разумной альтернативой или дополнением являются костнозаменяющие материалы (КЗМ). КЗМ основаны на различных веществах или комбинируют их. Факторы роста семейства костных морфогенетических белков (КМБ) представляют собой рекомбинантные белки, которые специфически индуцируют рост костной и хрящевой ткани. Одним из преимуществ КЗМ является возможность сочетать их с несколькими антибиотиками. Выбор антибиотиков должен основываться не только на антимикробной эффективности, но также должен учитывать возможные дозозависимые клеточные и фармакологические побочные эффекты в месте имплантации. Таким образом, микробиологи, фармацевты и хирурги должны вместе решить, какая комбинация является наиболее подходящей. КЗМ с добавками активного вещества считаются комбинированными препаратами, характеризующимися основным эффектом (функция костного замещения) и вторичным эффектом (профилактика бактериальной реколонизации КЗМ). Обе функции должны быть клинически подтверждены в процессе регистрации в качестве медицинского изделия класса III. В настоящее время на рынке доступно лишь несколько комбинированных продуктов. В этом обзоре нами рассмотрены существующие на рынке КЗМ на основе гидроксиапатита и потенциал их применения в хирургии позвоночника.

Ключевые слова: хирургия позвоночника, реконструктивная хирургия, костнозаменяющие материалы, гидроксиапатит, антибиотики, костный морфогенетический белок, биосовместимые материалы, кальция фосфаты

Для цитирования: Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Борзунов Д.Ю. Потенциал применения костнозаменяющих материалов на основе гидроксиапатита в хирургии позвоночника. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(4):337–344. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-337-344>

Potential for application of hydroxyapatite-based bone grafting materials in spine surgery

Ural F. Mukhametov —
Cand. Sci. (Med.), Trauma
and Orthopaedic Unit, orcid.org/0000-0003-3694-3302

Sergey V. Lyulin — Dr. Sci.
(Med.), Spine Surgery and
Neurosurgery Unit, orcid.org/0000-0002-2549-1059

Dmitry Yu. Borzunov —
Dr. Sci. (Med.), Prof., Depart-
ment of Traumatology and
Orthopaedics, orcid.org/0000-0003-3720-5467

Ural F. Mukhametov^{1,}, Sergey V. Lyulin², Dmitry Yu. Borzunov³*

¹Kuvатов Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

²Carmel Medical Center, Chelyabinsk, Russian Federation

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

* **Correspondence to:** Ural F. Mukhametov, e-mail: ufa.rkbkuv@doctorr.ru

Abstract

The expansion in the number of primary joint replacements worldwide is causing a rise in revision joint replacements due to bacterial infection. Revision surgery with cementless implants appears to be beneficial for long-term outcome, and using antibiotic-impregnated bone grafts can control infection and provide good implant support. Autologous bone grafts (autografts) are used in surgery to fill defects and impaction bone grafting in spinal reconstruction. Because of their superior osteoinductive ability, autografts are considered the “gold standard” for these treatments. However, due to a better cost-benefit ratio, allografts are also often used. In case of limited donor availability for autologous or allogeneic bone grafts, bone grafting materials are a reasonable alternative or adjunct. Bone grafting materials combine or are based on different substances. Growth factors of the bone morphogenetic protein family are recombinant proteins that specifically induce bone and cartilage growth. One advantage of bone grafting materials is that they can be combined with several antibiotics. The choice of antibiotics should consider possible dose-dependent cellular and pharmacological side effects at the implantation site, as well as be based on antimicrobial efficacy. Thus, microbiologists, pharmacologists and surgeons must decide together which combination is more appropriate. Bone grafting materials with active ingredient supplements are considered to be combination drugs, characterised by a primary effect (bone replacement function) and a secondary effect (prevention of bacterial recolonization of the bone grafting materials). Both functions must be clinically validated during the registration process as a Class III medical device. Currently, only a few combination products are available on the market. In this review, we considered the existing hydroxyapatite-based bone grafting materials and the potential for their use in spine surgery.

Keywords: spine surgery, reconstructive surgery, bone grafting materials, hydroxyapatite, antibiotics, bone morphogenetic protein, biocompatible materials, calcium phosphates

For citation: Mukhametov U.F., Lyulin S.V., Borzunov D.Yu. Potential for application of hydroxyapatite-based bone grafting materials in spine surgery. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(4):337–344. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-4-337-344>

ВВЕДЕНИЕ

Имплантат-ассоциированные инфекции или инфекции на некротизированном костном материале являются серьезными осложнениями для пациента, а также представляют большое финансовое бремя для системы здравоохранения. Бактерии, которые могут появиться на поверхностях имплантатов, мешают организму пациента эффективно бороться с инфекцией. При наличии инфекции и заселении поверхности имплантатов или трансплантатов удаление имплантата или трансплантата становится необходимым для лечения инфекции [1, 2]. Инфекции, связанные с биопленками, устойчивы к антибиотикотерапии — даже к высоким дозам антибиотиков [3]. Только инфекции, которые диагностируются очень рано, в некоторых случаях могут быть успешно вылечены системными антибиотиками [1, 2]. Хирургическая обработка, удаление всей инфицированной ткани необходима для успешной терапии и хороших долгосрочных результатов [1]. Ранняя эффективная диагностика инфекции и своевременная агрессивная антибактериальная терапия с хирургическим восстановлением и заменой или удалением инородного материала имеют высокий уровень успеха [4]. Аллогенные импланты делятся на три вида: нативный — материал, в котором структура костной ткани не изменена, а соотношение минерального и органического компонентов однородно; деминерализованный — органический материал кости с отсутствием минерального компонента; депротеинизированный — костный материал с деактивацией белка и образованием кристаллической решетки гидроксиапатита натурального биологического происхождения, то есть минеральный компонент без органической составляющей. Преимущество аллогенных костных материалов для имплантации над аутогенными заключается в том, что взятые и измельченные частицы могут улучшать восстановление собственной костной ткани. В результате проведенных исследований стало известно, что аллогенные импланты не обладают антигенными свойствами, тем самым процент возможных отторжений критически минимален.

Костные трансплантаты используются для восстановления костных дефектов в результате осложнений при имплантации эндопротезов, костных опухолей или травм [5, 6]. Можно использовать аутологичные костные трансплантаты, однако симптомы в области донорских участков оцениваются пациентами очень негативно. Этого можно избежать, используя гомологичные костные трансплантаты [7–9]. Большое количество донорских костей берется у умерших доноров и обрабатывается соответствующим образом. В качестве альтернативы существует возможность живого донорства, особенно из тела подвздошной кости в контексте резекции тела позвонка при переломах. Сбор от доноров со смертью мозга возможен, но играют лишь второстепенную роль из-за наличия других источников. Обычно используется костяная стружка. В частности, головки бедренных костей перерабатываются на костных мельницах в стружку размером 8 мм. Эти чипсы идеально подходят для заполнения костных

дефектов при первичных и вторичных новообразованиях позвоночника.

Техника импакционной костной пластики хорошо известна в ортопедии, с одной стороны, для достижения достаточной первичной стабильности в композитной процедуре с металлом и костным цементом, а с другой стороны, для стимуляции роста кости и ремоделирования кости. Местная доставка антибиотиков через нагруженный антибиотиками костный цемент применяется в ортопедии с 1970-х годов [10]. В различных исследованиях также сообщалось о смешивании костной стружки с антибиотиками [11, 12]. Как упоминалось выше, аугментация костной стружкой в контексте резекции или полного удаления тел позвонков хорошо задокументирована [13–15]. Результаты с уплотненной костной стружкой, так называемой импрессионной костной пластикой, показали, что добавление антибиотиков к костной стружке обеспечивает высокую локальную концентрацию антибиотиков, которая не может быть достигнута с помощью чисто системных антибиотиков [13, 16, 17].

Несмотря на системную антибиотикопрофилактику и операции под аппаратами с ламинарным потоком, риск инфекций увеличивается при использовании костной стружки без добавления местных антибиотиков [18]. В частности, в онкологии была описана относительно высокая частота инфицирования при ушивании очень больших дефектов [19]. Реконструкция позвонка методом импакционной пластики может быть критична с точки зрения инфицирования, поскольку при повторной операции необходимо удалить костную основу и дополнительный костный материал [20, 21]. В особом случае костной инфекции реконструкция костной стружкой обычно не рекомендуется, поскольку следует исходить из классической ситуации секвестрации [22]. В зависимости от клинической ситуации для аугментации могут использоваться как полиметилметакрилатные (ПММА) цементы, так и костная стружка [23]. В клинических случаях, когда костные цементы с антибиотиками не показаны, были предприняты ранние попытки добавления антибиотиков к костной стружке с КЗМ или без них и клинического использования комбинированного материала в качестве местного носителя агента [24, 25]. В частности, КЗМ находят интересные области применения в стоматологии [26, 27]. Подробный обзор и классификация КЗМ даны Рюгером, Солднером и Херром, Фергюсоном и др. [28–30]. Хотя КЗМ обычно являются медицинскими устройствами, вторичная функция часто клинически выходит на передний план, когда добавляются дополнительные активные ингредиенты — санация раны с системным и местным введением антибиотиков:

1. Системное введение антибиотиков:
 - профилактика гематогенных микробов,
 - терапия: целенаправленное введение (дозы) антибиотиков.
2. Местное введение антибиотиков:
 - защита имплантата/КЗМ от микробной (повторной) колонизации,
 - терапевтическая поддержка санации.

К местным носителям действующего вещества можно отнести:

- коллагеновые губки (основное показание для остановки кровотечения, рассасывающиеся, вторичное показание для поддержки инфекционного контроля);
- костнозамещающие материалы (основное показание: заполнение дефекта; резорбируемые и нерезорбируемые материалы, в том числе в комбинации; часто комбинации нескольких веществ; вторичное показание: поддержка в лечении инфекции, примеры: сульфат кальция (гипс), фосфат кальция, кальций карбонат (трикальцийфосфат), гидроксиапатит; добавление жидких или твердых антибиотиков);
- костные чипсы (гомологичные, аутологические; частично резорбируемые; добавление жидких или твердых антибиотиков; замещение функциональных дефектов, матрикс-носитель).

Аутологичная нативная кость считается золотым стандартом и, несомненно, является идеальным носителем лекарств [31].

Костнозамещающие материалы (КЗМ)

Материалом выбора считается ауто- или аллогенный костный материал, даже если риск передачи микробов вполне возможен.

Если доступность ауто- или аллогенного костного материала ограничена, КЗМ можно использовать либо отдельно, либо в сочетании с костной стружкой. КЗМ также заполняет дефекты костей и может способствовать заживлению костей. Однако следует отметить, что желание использовать КЗМ в качестве альтернативы нерезорбируемому костному цементу из ПММА в качестве резорбируемого материала во многом не было реализовано [24]. В частности, из-за недостаточной механической стабильности КЗМ материал оказался непригодным для постоянной фиксации имплантатов в кости.

Разработка КЗМ имеет долгую историю и в последние годы становится все более и более сложной из-за множества дальнейших разработок. Bösebeck и Büchner дают обзор истории развития КЗМ [36]. Текущее описание, особенно с клинической точки зрения, дано Vugt и др., а также Boot и Vogerly для профилактического применения костнозамещающих материалов с добавлением активных веществ [37, 38]. Основное требование состоит в том, чтобы КЗМ были пригодны для клинического применения и, по крайней мере, обладали остеоиндуктивным или, что еще лучше, дополнительным остеоиндуктивным эффектом. Напротив, только аутогенный спонгиоз или аспират костного мозга проявляют остеогенетический эффект, а богатая тромбоцитами плазма или деминерализованный костный матрикс (ДКМ) обладают остеоимулирующим эффектом.

Подобно костной стружке, КЗМ можно комбинировать с антибиотиками. Оснастить КЗМ антибиотиками, как правило, намного проще, чем костные стружки, поскольку КЗМ используются либо в виде сухих порошков, либо в виде гранул, которые при произ-

водстве можно отлично смешивать с антибиотиками. Материалы в форме пасты обычно смешивают из порошка или гранул и воды и образуют формовочную массу на месте. Однако можно использовать готовые пасты, которые также доступны на рынке с подходящими аппликаторами. Они оснащаются антибиотиками при производстве. Однако необходимо убедиться, что производство пасты не оказывает негативного влияния на дозируемые активные ингредиенты. Антибиотики можно смешивать как в твердом, так и в жидком виде, так что можно ожидать однородного распределения в полученной из них пасте. В основном такие антимикробные добавки служат для защиты экзогенного и синтетического костного материала от вторичной бактериальной реколонизации. За счет дополнительной доставки активного ингредиента синтетический заменитель кости становится локальным носителем активного ингредиента, комбинированным продуктом с разными функциями.

Комбинированные продукты

По определению, КЗМ — это биоматериалы, которые как экзогенные вещества в значительной степени заменяют существующие структурные элементы или даже целые ткани и их функции после имплантации в организм [28]. Биоматериалы являются медицинскими изделиями и должны быть сертифицированы органом по сертификации («уполномоченный орган»), прежде чем они могут быть зарегистрированы и размещены на рынке. Комбинация активного ингредиента и КЗМ также является лекарственным средством. Как продукты класса III они также проверяются органом по лекарственным средствам в отношении пропорции активных ингредиентов (консультационный процесс). Причина в том, что всегда необходимо учитывать возможные химические и фармакологические взаимодействия этих веществ с окружающей средой, чтобы основные и второстепенные функции КЗМ сохранялись в клинических условиях. Хирург может произвести клинически полезную смесь активного ингредиента и КЗМ во время операции. В этом случае хирург является производителем по смыслу закона и берет на себя все риски ответственности. Для промышленно производимого КЗМ с добавлением антибиотиков перед сертификацией в орган по утверждению должны быть представлены обширные тесты и исследования. В последние годы эти требования становятся все более жесткими.

Основные костнозамещающие материалы

В качестве КЗМ используются синтетические вещества, которые способствуют процессу заживления кости после имплантации. Биоинтеграция может быть значительно повышена путем смешивания с аутогенным материалом. В таблице 2 рассмотрен состав, лекарственная форма и содержание активного ингредиента в коммерчески доступном КЗМ.

В данном обзоре мы широко рассмотрим гидроксиапатиты и биологические апатиты (трикальцийфосфат).

Гидроксиапатит и фосфаты кальция

Классические КЗМ включают неорганическую керамику, которая в основном состоит из гидроксиапатита (ГА) и/или трикальцийфосфата (ТКФ — подобна апатиту человеческой кости). Такие вещества предпочтительно используют в качестве наполнителей и материалов-носителей в хирургии. Кроме того, ГА является естественным компонентом зубной эмали и поэтому используется в стоматологии для укрепления зубов и профилактики кариеса [39]. Физически и химически они представляют собой стекловидные, аморфные или кристаллические соединения, обладающие высокой устойчивостью к стрессу в организме. Биологический апатит содержит небольшое количество ионов металлов; кристалличность сравнительно низкая, а соотношение кальция и фосфата равно 1,6 [40].

Синтетическая керамика спекается под давлением из различных порошков и керамизируется при высоких температурах. В случае биологических (животных) исходных материалов органические компоненты прокаливаются (пиролизуются) при температуре около 900 °С перед процессом спекания. Синтетический гидроксиапатит очень похож на биологический апатит и имеет отношение кальция к фосфату 5:3 = 1,67 [40]. Деградация в условиях *in vivo* происходит чрезвычайно медленно (табл. 1).

Бычий спонгиоз и экзоскелеты кораллов служат исходными материалами, которые обрабатываются путем спекания. В отличие от гидроксиапатита трикальцийфосфаты могут разлагаться в условиях *in vivo*, так как они подвержены процессам химического растворения. Две модификации, альфа-ТКФ и бета-ТКФ, ведут себя совершенно по-разному, что можно учитывать при использовании. Соотношение кальция и фосфата составляет 3:2 = 1,5. Очень вялая или полностью отсутствующая деградация обычно не способствует остеокондуктивности. Если кость разрушается слишком быстро, у новообразованной кости отсутствует направляющая, что делает образование новой костной ткани практически невозможным. Для совмещения свойств основных веществ КЗМ часто изготавливают из смесей ТКФ и ГА. Такая двухфазная керамика является частично разлагаемой, скорость которой зависит от соотношения ТКФ и ГА в смеси [41–43].

Керамика доступна в виде порошка и гранул, а также в виде пористых фигурных тел, таких как блоки и цилиндры. Пористость сформированного тела имеет решающее значение для степени проникновения новообразованной кости. Если поры слишком малы, кость растет только на поверхности формы, а внутреннего роста нет [44]. Клинически порошок или гранулы могут немного смещаться после имплантации, поэтому КЗМ смешивают с кровью или аутологичной костной стружкой для достижения компактного локального расположения. После соответствующей подготовки костного ложа формы могут быть установлены методом запрессовки, что требует высокой механической стабильности [45]. Возможно антиинфекционное покрытие пористых керамических литых материалов. Для этого формованные

Базовый материал	Время поглощения	Прочность на сжатие	Литература
Сульфат кальция (СК)	3–6 недель в мягких тканях 6–12 недель в кости	Низкий	[32]
Фосфат кальция (ФК)	0,5–10 лет	Высокий	[34]
Трикальцийфосфат (ТКФ)	0,5–1,5 года	Средний	[35]
Гидроксиапатит (ГА) аморфный	0,5–1 год	Высокий	[32]
Спеченный гидроксиапатит (ГА)	>10 лет	Высокий	[32]

Таблица 1. Резорбционная характеристика и прочность на сжатие керамических материалов для замены кости
Table 1. Resorption characteristics and compressive strength of ceramic bone grafting materials

тела перед имплантацией могут быть погружены в жидкость с антибиотиком. Керамика поглощает жидкость и локально высвобождает активный ингредиент после имплантации. При этой процедуре фактическое количество активного ингредиента на таблетку часто неясно. С микробиологической точки зрения это неудовлетворительная ситуация, так как нельзя сделать никаких выводов о количестве элюции в организме. Кроме того, в основном гидрофильные активные ингредиенты высвобождаются из керамической формы в течение нескольких минут, так что противомикробная защита длится недолго. Если, с другой стороны, литые материалы имеют покрытие, включая внутреннюю поверхность, то путем определения начального и конечного веса можно легко определить количество активного ингредиента. Кроме того, покрытие имеет еще одно преимущество: раствор покрытия (например, пальмитат гентамицина) прочно прилипает к внутренней поверхности керамики благодаря содержанию жирных кислот и медленно высвобождает активное вещество в течение нескольких дней [46]. На эффект замедления также может влиять выбор жирной кислоты. Если, например, вместо пальмитиновой кислоты (С 16) использовать миристиновую кислоту (С 14), скорость высвобождения увеличивается. С другой стороны, если вместо пальмитиновой кислоты использовать стеариновую кислоту (С 18), элюирование замедляется, а эффект замедления продлевается.

Гидроксиапатиты предпочтительно сочетать с классическими антибиотиками аминогликозидами и гликопептидами. Shirliff и др. исследовали скорость заживления инфекции при остеомиелите, вызванном микробами MRSA, после хирургической обработки и имплантации ГА, содержащей ванкомицин (табл. 2) [47].

В принципе, более высокая частота выздоровления от инфекции наблюдалась в группе, получавшей ванкомицин-содержащую ГА (82 %), чем в контрольной группе, получавшей цепи ванкомицин-ПММА (70 %). Точно так же Korkusuz и др. наблюдали эрадикацию микробов через 7 недель на модели остеомиелита у крыс при имплантации композита ГА, содержащего гентамицин [48]. Rauschmann и др. сообщают об интересной комбинации

Продукт	Состав	Описание	Активный компонент	Дозировка
Osteoset® T	СК (полугидрам)	ФТ 2,86 мг/ФТ диаметр 4,8 мм Высота 3 мм Масса 107,5 мг	Тобрамицин	4 % по весу 2,66 % базы
Herafill® G	СК (дигидрам) + КК + трипальмитин	ФТ 2,5 мг/ФТ Диаметр 6 мм Высота 6 мм Масса 250 мг	Гентамицин	1,66 % по весу 1 % база
Cerament® G	ГА + СК	Инъекционная паста	Гентамицин	паста 7,5 мг/мл
Cerament® V	ГА + СК	Инъекционная паста	Ванкомицин	паста 66 мг/мл

Примечание. КК — карбонат кальция, СК — сульфат кальция, ФТ — формованное тело, ГА — гидроксипапатит.
Note. КК — calcium carbonate, СК — calcium sulfate, ФТ — molded body, ГА — hydroxyapatite.

Таблица 2. Состав, лекарственная форма и содержание активного ингредиента в коммерчески доступном КЗМ
Table 2. Composition, dosage form and strength of commercially available bone grafting material

сульфата кальция и наночастиц ГА (PerOssal®, aap Implatate AG, Берлин, Германия) [49]. Romano и др. показали, что гентамицин и ванкомицин в жидкой форме были объединены с гранулами, которые поглощают жидкость и снова высвобождают ее после имплантации [50]. В принципе, формованные тела можно комбинировать с большим количеством активных ингредиентов, и элюирование задерживается на несколько дней. Гранулы предлагаются без активных ингредиентов (медицинское изделие класса II), и хирург может сам выбрать соответствующие активные ингредиенты.

Нанодисперсные вещества приводят к значительному увеличению площади поверхности и в результате часто проявляют совершенно другие свойства. Кроме того, нерассасывающиеся наночастицы способны проникать в труднодоступные участки тела. Однако они могут быть мишенью многих иммунологических реакций в организме. Поэтому вопрос безопасности при использовании материалов из наночастиц должен быть прояснен до их клинического применения. Кальций-фосфатные цементы также часто используются в виде многокомпонентной системы (порошок + жидкость), в частности, для заполнения дефектов. Пасту, состоящую из порошка и жидкости, можно наносить с помощью шприца и устанавливать на месте [24]. Процесс закаливания в основном зависит от:

- размера частиц порошка,
- соотношения смешивания порошка и жидкости,
- добавок (ПЭГ, глицерин, гидрофосфат натрия),
- температуры,
- значения pH.

При разработке таких паст, в частности, пропагандировались моделируемость и процесс изотермического отверждения, что в принципе позволяет добавлять термолabile антибиотиков [51, 52]. Кроме того, была

определена прочность на сжатие, которая соответствует прочности губчатой кости примерно через 48 часов [53]. Если добавляются дополнительные активные ингредиенты, необходимо позаботиться о том, чтобы гидрофильные активные ингредиенты могли высвободиться из матрицы на ранней стадии имплантации, то есть до того, как цемент схватится. Здесь также наиболее часто используемыми и изучаемыми антибиотиками являются ванкомицин и гентамицин [54, 55]. ГА и ТКФ также можно использовать в форме наночастиц. Большая поверхность должна обеспечить значительно лучшую и более высокую абсорбцию, и высвобождение лекарственного средства. Для улучшения механической стабильности и контроля высвобождения также можно использовать лактиды и/или гликолиды — применяются для лечения остеомиелита [56, 57].

ВЫВОДЫ

1. Аутологичная нативная кость считается золотым стандартом и является идеальным носителем лекарств. Активные ингредиенты могут быть добавлены в виде жидкости и в виде порошка.
2. Элюирование активного вещества из костной стружки *in vitro* в значительной степени соответствует высвобождению *in vivo*. Исключение составляют бета-лактамы антибиотиков.
3. Высвобождение лекарств из нативных чипсов сравнимо независимо от предварительной клинической обработки: нативные, лиофилизированные и термически обеззараженные костные чипсы демонстрируют сопоставимое вымывание инкорпорированных лекарств.
4. Костнозамещающие материалы являются биоматериалами. КЗМ материалы с добавлением активных ингредиентов относятся к изделиям медицинского назначения III класса и должны быть одобрены (сертифицированы) в ходе дополнительной консультации со стороны фармацевтического органа.
5. Костнозамещающие материалы на основе гидроксиапатита, сульфата кальция и фосфата кальция являются остеокондуктивными. Материалы для замены кости на основе ДКМ и КМБ являются остеоиндуктивными. Остеогенетические эффекты проявляются только в аутогенных спонгиозах и аспиратах костного мозга, в то время как обогащенная тромбоцитами плазма и ДКМ обладают остеопромоторными эффектами.
6. Добавление активных ингредиентов в первую очередь защищает матрицу от колонизации микробами, во вторую очередь включенные активные ингредиенты высвобождаются локально после имплантации.
7. КЗМ с добавлением антибиотиков проявляют высокое начальное высвобождение и умеренное дальнейшее высвобождение действующего вещества (в течение 5–10 дней).
8. Активные ингредиенты, содержащие жир, прилипают к частицам КЗМ и защищают их от колонизации. Антибиотики, содержащие пальмитиновую кислоту (например, пальмитат гентамицина), являются идеальным активным ингредиентом для комбинации КЗМ и антибиотиков.

9. С микробиологической точки зрения и с точки зрения ответственности промышленно изготовленные комбинированные продукты всегда предпочтительнее.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Fink B., Schlumberger M. Antibiotic therapy alone does not have a high success rate in cases of unexpected positive cultures in intraoperative samples from hip and knee prosthesis revision. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):786. DOI: 10.1186/s12891-020-03799-w
- Maji K., Dasgupta S. Hydroxyapatite-chitosan and gelatin based scaffold for bone tissue engineering. *Transactions of the Indian Ceramic Society.* 2014;73:110–4. DOI: 10.1080/0371750X.2014.922424
- Sharma C., Dinda A.K., Potdar P.D., Chou C.F., Mishra N.C. Fabrication and characterization of novel nano-biocomposite scaffold of chitosan-gelatin-alginate-hydroxyapatite for bone tissue engineering. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2016;64:416–27. DOI: 10.1016/j.msec.2016.03.060
- Maji K., Dasgupta S. Characterization and in vitro evaluation of gelatin-chitosan scaffold reinforced with bioceramic nanoparticles for bone tissue engineering. *J Mat Res.* 2019;34(16):2807–18. DOI: 10.1557/jmr.2019.170
- Hinsenkamp M., Muylle L., Eastlund T., Fehily D., Noel L., Strong D.M. Adverse reactions and events related to musculoskeletal allografts: reviewed by the World Health Organisation Project NOTIFY. *Int Orthop.* 2012;36(3):633–41. DOI: 10.1007/s00264-011-1391-7
- Coraça-Huber D.C., Nogler M., Kühn K.D. Potential of allogeneic bone grafts as antibiotic carriers: Effect of different preparation processes on efficacy. *Orthopäde.* 2018;47(1):30–8. DOI: 10.1007/s00132-017-3507-2
- Ebrahimi M., Botelho M., Lu W. Synthesis and characterization of biomimetic bioceramic nanoparticles with optimized physicochemical properties for bone tissue engineering. *J Biomed Mat Res.* 2019;107:1654–66. DOI: 10.1002/jbm.a.36681
- Mansor A., Ariffin A.F., Yusof N., Mohd S., Ramalingam S., Md Saad A.P., et al. Effects of processing and gamma radiation on mechanical properties and organic composition of frozen, freeze-dried and demineralised human cortical bone allograft. *Cell Tissue Bank.* 2022 May 25. DOI: 10.1007/s10561-022-10013-9
- Elhendawi H., Felfel R.M., Bothaina M., Abd El-Hady, Reicha F.M. Effect of synthesis temperature on the crystallization and growth of in situ prepared nanohydroxyapatite in chitosan matrix. *ISRN Biomaterials.* 2014;5:1–8. DOI: 10.1155/2014/897468
- Buchholz H.W., Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Chirurg.* 1970;41(11):511–5. PMID: 5487941
- Lindsey R.W., Probe R., Miclau T., Alexander J.W., Perren S.M. The effects of antibiotic-impregnated autogeneic cancellous bone grafton bone healing. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;291:303–12. DOI: 10.1097/00003086-199306000-00035
- Goldberg V.M. Selection of bone grafts for revision total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;381:68–76. DOI: 10.1097/00003086-200012000-00008
- Barckman J., Baas J., Sorensen M., Lange J., Bechtold J.E., Soballe K. Does tobramycin impregnation of allograft bone affect implant fixation?—an experimental study in 12 dogs. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater.* 2014;102(1):173–80. DOI: 10.1002/jbm.b.32993
- Prokes L., Snejdrova E., Soukup T., Malakova J., Frolov V., Loskot J., et al. Allogeneic bone impregnated with biodegradable depot delivery systems for the local treatment of joint replacement infections: an in vitro study. *Molecules.* 2022;27(19):6487. DOI: 10.3390/molecules27196487
- Ishiguro S., Asanuma K., Tamaki T., Oinuma K., Sudo A. A case of cementless impaction bone graft in a revision total hip arthroplasty requiring calcar reconstruction. *Case Rep Orthop.* 2021;2021:8811593. DOI: 10.1155/2021/8811593
- Chou P.H., Lin H.H., Yao Y.C., Chang M.C., Liu C.L., Wang S.T. Does local vancomycin powder impregnated with autogenous bone graft and bone substitute decrease the risk of deep surgical site infection in degenerative lumbar spine fusion surgery?—An ambispective study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):853. DOI: 10.1186/s12891-022-05802-y
- Xu H., Yang J., Xie J., Huang Z., Huang Q., Cao G., et al. Efficacy and safety of intrawound vancomycin in primary hip and knee arthroplasty. *Bone Joint Res.* 2020;9(11):778–88. DOI: 10.1302/2046-3758.911.BJR-2020-0190.R2
- Erivan R., Lopez-Chicon P., Fariñas O., Perez Prieto D., Grau S., Boisgard S., et al. Which type of bone releases the most vancomycin? Comparison of spongy bone, cortical powder and cortico-spongy bone. *Cell Tissue Bank.* 2020;21(1):131–7. DOI: 10.1007/s10561-019-09806-2
- Bullens P.H., Minderhoud N.M., de Waal Malefijt M.C., Veth R.P., Buma P., Schreuder H.W. Survival of massive allografts in segmental oncological bone defect reconstructions. *Int Orthop.* 2009;33(3):757–60. DOI: 10.1007/s00264-008-0700-2
- Zuh S.G., Zazgyva A., Gergely I., Pop T.S. Acetabuloplasty with bone grafting in uncemented hip replacement for protrusion. *Int Orthop.* 2015;39(9):1757–63. DOI: 10.1007/s00264-015-2804-9
- Wilson M.J., Hook S., Whitehouse S.L., Timperley A.J., Gie G.A. Femoral impaction bone grafting in revision hip arthroplasty: 705 cases from the originating centre. *Bone Joint J.* 2016;98-B(12):1611–9. DOI: 10.1302/0301-620X.98B12.37414
- Frommelt L. Indikation für die zugabe von antibiotika. In: Jerosch J., Kathagen B.D., Pruß A. (Hrsg) *Knochentransplantation.* 2012;S151–4.
- Kühn K.D., Höntzsch D. Augmentation with PMMA cement. *Unfallchirurg.* 2015;118(9):737–48. DOI: 10.1007/s00113-015-0059-y
- Wekwejt M., Michalska-Sionkowska M., Bartmański M., Nadolska M., Łukowicz K., Pałubicka A., et al. Influence of several biodegradable components added to pure and nanosilver-doped PMMA bone cements on its biological and mechanical properties. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020;117:111286. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111286
- Götte S. Osteologie — 100 Jahre. *Orthopäde.* 2001;30:805–11.
- Zhao R., Yang R., Cooper P.R., Khurshid Z., Shavandi A., Ratnayake J. Bone grafts and substitutes in dentistry: a review of current trends and developments. *Molecules.* 2021;26(10):3007. DOI: 10.3390/molecules26103007
- Zaki J., Yusuf N., El-Khadem A., Scholten R.J.P.M., Jenniskens K. Efficacy of bone-substitute materials use in immediate dental implant placement: A systematic review and meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2021;23(4):506–19. DOI: 10.1111/cid.13014
- Rueger J.M. Bone substitutes. State of the art and: what lies ahead? *Unfallchirurg.* 1996;99(3):228–36. PMID: 8685730
- Soldner E., Herr G. Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. *Trauma Berufskr.* 2001;3:256–69. DOI: 10.1007/s10039-001-0503-9
- Ferguson J., Diefenbach M., McNally M. Ceramic biocomposites as biodegradable antibiotic carriers in treatment of bone infection. *J Bone Jt Infect.* 2017;2(1):38–49. DOI: 10.7150/jbji.17234
- Hettwer W. Synthetischer Knochenersatz. *Orthopäde.* 2017;46:688–700. DOI: 10.1007/s00132-017-3447-x
- Roberts T.T., Rosenbaum A.J. Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis.* 2012;8(4):114–24. DOI: 10.4161/org.23306
- Ochsner P.E., Borens O., Bodler P.M., Broger I., Eich G., Maurer T., et al. *Infektion des Bewegungsapparates. Grandvaux: Eigenverlag swiss orthopaedics;* 2014.
- Khan S.N., Tomin E., Lane J.M. Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am.* 2000;31(3):389–98. DOI: 10.1016/s0030-5898(05)70158-9
- Allison D.C., Lindberg A.W., Samimi B., Mirzayan R., Menendez L.R. A comparison of mineral bone graft substitutes for bone defects. *US Oncol Hematol.* 2011;7(1):38–49. DOI: 10.17925/OHR.2011.07.1.38
- Bösebeck H., Büchner H. Struktur, Wirkmechanismen und Einsatzgebiete neuer Knochenersatzsubstanzen und Knochenregenerationsmaterialien. In: Peters K., König D. (Hrsg) *Fortbildung Osteologie.* Berlin: Springer; 2010. Deutsch.
- van Vugt T.A., Geurts J.A.P., Arts J.J., Lindforts N.C. Biomaterials in treatment of orthopedic infections. In: Arts J.J., Geurts J.A.P. (eds) *Management of periprosthetic joint infections (PJIs).* Swaston: Woodhead Publ.; 2016.
- Boot W., Vogely H.C. Prophylaxis for implantrelated infections: current state of the art. In: Kühn (ed) *Management of periprosthetic joint infection.* Heidelberg: Springer; 2018.

- 39 Enax J, Janus A.M., Raabe D., Epple M., Fabritius H.O. Ultrastructural organization and micromechanical properties of shark tooth enameloid. *Acta Biomater.* 2014;10:3959–68. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.04.028
- 40 Schnürer S.M., Gopp U., Kühn K.D., Breusch S.J. Knochenersatzwerkstoffe. *Orthopäde.* 2003;32:2–10. Deutsch. DOI: 10.1007/s00132-002-0407-9
- 41 Zhang E., Zhang W., Lv T., Li J., Dai J., Zhang F., et al. Insulating and robust ceramic nanorod aerogels with high-temperature resistance over 1400 C. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021;13(17):20548–58. DOI: 10.1021/acsmi.1c02501
- 42 Barbeck M., Jung O., Smeets R., Gosau M., Schnettler R., Rider P., et al. Implantation of an injectable bone substitute material enables integration following the principles of guided bone regeneration. *In Vivo.* 2020;34(2):557–68. DOI: 10.21873/invivo.11808
- 43 Chen J., Ashames A., Buabeid M.A., Fahelelbom K.M., Ijaz M., Murtaza G. Nanocomposites drug delivery systems for the healing of bone fractures. *Int J Pharm.* 2020;585:119477. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119477
- 44 Fernandez de Grado G., Keller L., Idoux-Gillet Y., Wagner Q., Musset A.M., Benkirane-Jessel N., et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management. *J Tissue Eng.* 2018;9:2041731418776819. DOI: 10.1177/2041731418776819
- 45 He Q., Chen H., Huang L., Dong J., Guo D., Mao M., et al. Porous surface modified bioactive bone cement for enhanced bone bonding. *PLoS One* 2012;7(8):e42525. DOI: 10.1371/journal.pone.0042525
- 46 Chen C.-C., Wang C.-W., Hsueh N.-S., Ding S.-J. Improvement of in vitro physicochemical properties and osteogenic activity of calcium sulfate cement for bone repair by dicalcium silicate. *J Alloys Compd.* 2014;585:25–31. DOI: 10.1016/j.jallcom.2013.09.138
- 47 Shirliff M.E., Mader J.T., Camper A.K. Molecular interaction in biofilms. *Chem Biol.* 2002;9(8):859–71.
- 48 Korkusuz F., Uchida A., Shinto Y., Araki N., Inoue K., Ono K. Experimental implant-related osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxyapatite ceramic composites. *J Bone Joint Surg Br.* 1993;75(1):111–4. DOI: 10.1302/0301-620X.75B1.8380599
- 49 Rauschmann M.A., Wichelhaus T.A., Stiral V., Dingeldein E., Zichner L., Schnettler R., et al. Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections. *Biomaterials.* 2005;26(15):2677–84. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.06.045
- 50 Romano C.L., Logoluso N., Meani E., Romano D., De Vecchi E., Vassena C., et al. A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis. *Bone Joint J.* 2014;96(6):845–50. DOI: 10.1302/0301-620X.96B6.33014
- 51 Fosca M., Rau J.V., Uskoković V. Factors influencing the drug release from calcium phosphate cements. *Bioact Mater.* 2021;7:341–63. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.032
- 52 Usai P., Campanella V., Sotgiu G., Spano G., Pinna R., Eramo S., et al. Effectiveness of calcium phosphate desensitising agents in dental hypersensitivity over 24 weeks of clinical evaluation. *Nanomaterials (Basel).* 2019;9(12):1748. DOI: 10.3390/nano9121748
- 53 Kurien T., Pearson R.G., Scammell B.E. Bone graft substitutes current lyavailable inorthopaedic practice the evidence for their use. *Bone Joint J.* 2013;95(5):583–97. DOI: 10.1302/0301-620X.95B5.30286
- 54 Madhumathi K., Rubaiya Y., Doble M., Venkateswari R., Sampath Kumar T.S. Antibacterial, anti-inflammatory, and bone-regenerative dual-drug-loaded calcium phosphate nanocarriers-in vitro and in vivo studies. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8(5):1066–77. DOI: 10.1007/s13346-018-0532-6
- 55 Lang Z.G., Zhang X., Guo Q., Liang Y.X., Yuan F. Clinical observations of vancomycin-loaded calcium phosphate cement in the 1-stage treatment of chronic osteomyelitis: a randomized trial. *Ann Palliat Med.* 2021;10(6):6706–14. DOI: 10.21037/apm-21-1290
- 56 Uskokovic V., Desai T.A. Phase composition control of calcium phosphate nanoparticles for tunable drug delivery kinetics and treatment of osteomyelitis. II. Antibacterial and osteoblastic response. *J Biomed Mater Res A.* 2013;101(5):1427–36. DOI: 10.1002/jbm.a.34437
- 57 Epple M. Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate. *Acta Biomater.* 2018;77:1–14. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.07.036