

¹Круглова Е. В., ¹Патрикеев В. А., ¹Ведин В. А., ²Борзенкова Т. Х.,
¹Хомяков Ю. Н.

ПРОБЛЕМЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗА И ПУТИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

¹ *Закрытое акционерное общество «Медмаш», г. Москва, Россия,*

² *Медико-санитарная часть № 164 Федерального медико-биологического
агентства России, п. Оболенск*

Инфекция области хирургического вмешательства до настоящего времени остается одним из наиболее серьезных осложнений ортопедических операций. Установлено, что в видовом спектре возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции (ИАИ) ведущие позиции занимают *S. aureus* и *S. epidermidis* (49,9 %), далее следуют *Enterococcus faecalis* (6,4 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5,9 %), *Acinetobacter* spp. (5,1 %) и представители семейства энтеробактерий (4,1 %). На сегодняшний день общепризнанно, что ведущая роль *S. aureus* и *S. epidermidis* в этиологии ортопедической инфекции во многом обусловлена их способностью быстро формировать многоуровневые микробные биопленки на поверхности искусственных имплантатов [1]. При возникновении биопленочных инфекций отмечается затяжное течение, склонность к хронизации, повышенная вероятность диссеминации возбудителя, приводящая к генерализации инфекционного процесса. Бактерии в биопленке не поддаются воздействию иммунной системы макроорганизма. Неэффективность антимикробной терапии при возникновении биопленок обусловлена низкой проницаемостью гликокаликса для антибиотиков и низкими темпами роста бактерий [2]. Наилучших результатов в лечении ИАИ после больших ортопедических операций удается достичь при сочетании хирургического вмешательства с длительной этиотропной терапией, эффективность которой определяется рациональным подбором антимикробного препарата. «Идеальный» антибактериальный препарат для лечения хирургической инфекции в ортопедии должен обладать бактерицидным действием в отношении кон-

кретного возбудителя, создавать высокие концентрации в костях, суставах и мягких тканях и иметь высокий профиль безопасности. Трудность заключается в том, что в настоящее время для большинства антибиотиков нет убедительной доказательной базы в отношении их применения при ортопедической ИАИ [3].

Подбор активных антибиотиков в этих ситуациях непросто: во всем мире существует настороженность в отношении госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, обусловленной наличием ферментов β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз, блокирующих активность всех препаратов группы β -лактамов, включая карбапенемы [4].

В условиях драматического роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам, часто используемым в клинической практике, наряду с малым количеством и высокой стоимостью препаратов, сохраняющих активность в отношении полирезистентных микроорганизмов, особую значимость приобретает разработка покрытий имплантатов для травматологии и ортопедии с бактериостатическим эффектом. Известно, что, помимо защиты металла эндопротеза от коррозии, конденсированные нитриды металлов IV группы обладают бактериостатическим действием [5].

Цель настоящего исследования — оценить бактериостатическую эффективность покрытия на основе нитридов титана и гафния по сравнению с аналогичным материалом без покрытия (титановый сплав ВТ-6) и нейтральным субстратом (стекло).

Материал и методы. Оценка бактериостатического эффекта покрытия из нитридов титана и гафния, нанесенных методом дугового напыления, проводилась в соответствии с Федеральным Стандартом ОФС 42-0067-07, с адаптацией к конкретным условиям испытаний.

Испытания проводили на тест-культурах госпитальных инфекций *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Pseudomonas aeruginosa* ГИСК 453, которые культивировали глубинным методом.

В опытные емкости помещали имплантаты с покрытием. В контрольные емкости помещали образцы сравнения: пластинки из титанового сплава ВТ-6 или покровные стекла. Предварительно все образцы стерилизовали паровым методом. Все емкости термостатировали и пересеивали на чашки Петри через одни сутки и через 7 суток. Подсчитывали количество выросших колоний в посевах из опытных и контрольных емкостей.

Для оценки бактериостатического эффекта (БЭ) имплантата на основании подсчитанных колоний определяли среднее арифметическое из трех результатов.

$$\text{БЭ} = \sum_o / \sum_k \times 100 (\%),$$

где \sum_o , \sum_k — среднее арифметическое КОЕ, при высеве из опытных емкостей и контрольных емкостей соответственно.

Результаты и обсуждение. В результате исследования бактериостатического эффекта покрытия из нитридов титана и гафния, нанесенного дуговым методом, была выявлена строгая зависимость величины бактериостатического эффекта от концентрации гафния в покрытии, как представлено в табл. 1 и 2 на

всех трех тест-культурах госпитальных инфекций. При наименьшем содержании гафния наиболее выраженный эффект достигается на культуре *S. aureus*.

Таблица 1

Результаты эксперимента после экспозиции при 37 °С в течение 18–24 ч

Образцы/ мол% нитрида гафния	Тест-культуры микроорганизмов					
	<i>S. aureus</i> Фактическая концен- трация посевной дозы 221,12 КОЕ/мл		<i>P. aeruginosa</i> Фактическая концен- трация посевной дозы 215,3 КОЕ/мл		<i>E. coli</i> Фактическая концен- трация посевной дозы 218,03 КОЕ/мл	
	Σ_0 (КОЕ/мл)	БЭ	Σ_0 (КОЕ/мл)	БЭ	Σ_0 (КОЕ/мл)	БЭ
0 %	$1,15 \times 10^9$	9,45	$2,31 \times 10^{10}$	2,53	$1,33 \times 10^{10}$	5,67
2 %	$1,12 \times 10^9$	11,81	$2,18 \times 10^{10}$	8,02	$1,31 \times 10^{10}$	7,09
12 %	$9,54 \times 10^8$	24,88	$2,14 \times 10^{10}$	9,71	$1,18 \times 10^{10}$	16,31
17 %	$9,47 \times 10^8$	25,43	$1,85 \times 10^{10}$	21,94	$1,12 \times 10^{10}$	20,57
26 %	$9,29 \times 10^8$	26,85	$1,48 \times 10^{10}$	37,55	$9,83 \times 10^9$	30,28
34 %	$8,73 \times 10^8$	31,26	$1,36 \times 10^{10}$	42,62	$7,5 \times 10^9$	46,81
Контроль	Σ_k (КОЕ/мл)		Σ_k (КОЕ/мл)		Σ_k (КОЕ/мл)	
«Стекло»	$1,27 \times 10^9$		$2,37 \times 10^{10}$		$1,41 \times 10^{10}$	
BT-6	$1,27 \times 10^9$		$2,37 \times 10^{10}$		$1,41 \times 10^{10}$	

Таблица 2

Результаты эксперимента после экспозиции при 37 °С в течение 7 суток

Образцы/ мол% нитрида гафния	Тест-культуры микроорганизмов					
	<i>S. aureus</i> Фактическая концен- трация посевной дозы 221,12 КОЕ/мл		<i>P. aeruginosa</i> Фактическая концен- трация посевной дозы 215,3 КОЕ/мл		<i>E. coli</i> Фактическая концен- трация посевной дозы 218,03 КОЕ/мл	
	Σ_0 (КОЕ/мл)	БЭ	Σ_0 (КОЕ/мл)	БЭ	Σ_0 (КОЕ/мл)	БЭ
0%	$3,91 \times 10^8$	23,93	$7,53 \times 10^8$	4,08	$7,95 \times 10^8$	3,40
2%	$3,90 \times 10^8$	24,13	$6,98 \times 10^8$	11,08	$7,51 \times 10^8$	8,75
12%	$3,75 \times 10^8$	27,04	$6,14 \times 10^8$	21,78	$5,84 \times 10^8$	29,04
17%	$3,54 \times 10^8$	31,13	$6,03 \times 10^8$	23,19	$4,51 \times 10^8$	45,20
26%	$2,78 \times 10^8$	45,91	$5,94 \times 10^8$	24,33	$3,84 \times 10^8$	53,34
34%	$2,32 \times 10^8$	54,86	$5,52 \times 10^8$	29,68	$2,62 \times 10^7$	68,17
Контроль	Σ_k (КОЕ/мл)		Σ_k (КОЕ/мл)		Σ_k (КОЕ/мл)	
«Стекло»	$5,14 \times 10^9$		$7,85 \times 10^8$		$8,23 \times 10^8$	
BT-6	$5,14 \times 10^9$		$7,85 \times 10^8$		$8,23 \times 10^8$	

Выводы. Проблему инфицирования области имплантатов с формированием многоуровневых микробных биопленок на их поверхности в организме человека можно решить с помощью нанесения на имплантат покрытия из смеси нитридов титана и гафния методом дугового напыления. Данное покрытие обладает бактериостатическим эффектом по отношению к широкому спектру микроорганизмов вызывающих инфекционные осложнения при имплантации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Infections of orthopaedic implants and devices* / R. A. Brady [et al.] // *Biofilms and devicerelated infections*. NY : Springer, 2009. P. 15–56.
2. *Zimmerli, W. Biomaterials-associated infection : a perspective from the clinic* / W. Zimmerli, A. Trampuz // *Biomaterials associated infection : immunological aspects and antimicrobial strategies*. NY : Springer, London : Heidelberg Dordrecht, 2013. P. 3–24.
3. *Geipel, U. Pathogenic organisms in hip joint infections* / U. Geipel // *Int. J. Med. Sci.* 2009. Vol. 6. P. 234–240.
4. *Queenan, A. M. Carbapenemases : the versatile beta-lactamases* / A. M. Queenan, K. Bush // *Clin. Microbiol. Rev.* 2007. Vol. 20(3). P. 440–458.
5. *Абдуллин, И. Ш. Цитотоксические свойства плазменных конденсатов* / И. Ш. Абдуллин, М. М. Гребенщикова // *Вестник Казанского технологического университета*. 2010. № 10. С. 388–391.

¹*Kruglova E. V.,* ¹*Patrikeev V. A.,* ¹*Vedin V. A.,* ²*Borzenkova T. H.,*
¹*Khomyakov Yu. N.*

Problems of infection of metallic implants for osteosynthesis and ways to overcome them

¹ *JSC «Medmash», Moscow, Russia,*
² *Industrial hospital № 164 of FMBA, Obolensk, Russia*

The approach to the problem of infection of the implant and the formation of biofilms on the implant surface by forming a coating with microbiologically proven bacteriostatic properties is described.

Key words: biofilm, implants, bacteriostatic effect, titanium and hafnium nitrides.