

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕСТНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОМИЕЛИТА

В. Привольнев¹, кандидат медицинских наук,

А. Родин¹, кандидат медицинских наук,

Р. Федоров²,

Д. Хвостов²

¹Смоленский государственный медицинский университет

²Смоленская областная клиническая больница

E-mail: vladislav.privolnev@gmail.com

Обсуждаются современные методики лечения хронического остеомиелита путем доставки антибиотика непосредственно к очагу инфекции. Проанализированы перспективы разных материалов (полимеров, металлов, губок) в качестве средств транспортировки препаратов к измененной костной ткани. Указаны преимущества и недостатки каждой методики. Обозначены проблемы, которые необходимо решить в ближайшем будущем.

Ключевые слова: травматология и ортопедия, остеомиелит, антибиотикотерапия, перипротезная инфекция, местные антибактериальные средства.

ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ

Профилактика и лечение хронического остеомиелита — одна из серьезных проблем современной хирургии, травматологии и ортопедии. Росту заболеваемости остеомиелитом способствует увеличение количества ортопедических операций. Несмотря на соблюдение правил асептики и антибиотикопрофилактику, остеомиелит развивается у 22–66% больных после ортопедических операций, при этом летальность достигает 2% [1].

Кроме опыта системной антимикробной терапии, имеется значительный опыт местного применения антибактериальных препаратов (АБП). Возрастающий интерес к этой проблеме связан в первую очередь с развитием эндопротезирования [2, 3].

Основные недостатки существующего подхода к лечению остеомиелита:

- продолжительное системное введение АБП, что может привести к серьезным нежелательным реакциям и росту антибиотикорезистентности;
- низкая концентрация АБП в очаге инфекции и окружающих тканях, что также способствует развитию резистентности возбудителя к АБП;
- разрушение костной ткани, что часто требует замещения дефекта с помощью имплантатов или протезов.

Помимо этого, на поздних стадиях развития инфекции, когда формируется значительный очаг остеонекроза, снижается кровоснабжение пораженной области, что уменьшает доступность патологического очага для АБП, доставляемых с током крови [2].

Один из возможных путей улучшения результатов лечения остеомиелита — использование технологий местного

применения антибактериальных средств, позволяющих с помощью специальных способов доставки препарата в патологический очаг создавать высокие локальные концентрации в нем АБП. В качестве таких транспортных систем применяются как нерассасывающиеся материалы (полиметилметакрилат – ПММА), так и рассасывающиеся (сульфат кальция, костный трансплантат, тромбин, фибриновый сгусток и др.). Но наряду с преимуществами эти системы обладают и рядом недостатков [4], что побуждает специалистов искать новые способы борьбы с микробными агентами в очаге инфекции в костной ткани.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ АНТИБИОТИКОВ К ОЧАГУ ИНФЕКЦИИ В КОСТНОЙ ТКАНИ

Традиционное лечение остеомиелита имеет 2 основных направления: 1) системное введение АБП; 2) необходимость хирургического удаления некротизированной кости. Варианты систем доставки, обеспечивающих стойкое равномерное высвобождение АБП и высокую местную и низкую системную концентрации антибактериального вещества, уже существуют [5]. В то время как локальное пролонгированное высвобождение лекарственного вещества может преодолеть потребность в пролонгированной пероральной и (или) внутривенной антибиотикотерапии, индукция остеогенеза самим носителем или факторами роста, вышедшими из него, может свести к минимуму объем удаляемой пораженной кости. Таким образом, идеальным лекарственным агентом при инфекции костной ткани, имеющим двойную цель – устранение возбудителя и нарушений в организме – является система, которая обеспечивает одновременно местное бактерицидное действие и стимулирование остеогенеза.

ФОСФАТ КАЛЬЦИЯ И ГИДРОКСИАПАТИТ

Традиционно эта комбинация рассматривается как самый подходящий кандидат на роль носителя АБП ввиду его низкой токсичности, неиммуногенности, биосовместимости. Благодаря гидроксиапатитам (ГА) материал обладает способностью к адсорбции белков, нуклеиновых кислот, микроорганизмов. Отличные адсорбционные свойства ГА объясняются наличием на его поверхности ионов Ca^{2+} , участвующих во взаимодействии с карбоксильной группой белков [6]. Кроме того, его гексагональная кристаллическая решетка хорошо подходит для связывания с поверхностью благодаря разнице положительного и отрицательного заряда поверхностей. Некоторые варианты ГА – карбонатный апатит и бифазный кальция фосфат – обладают еще большей адгезией к белкам. В отличие от ПММА фосфат кальция может полностью рассасываться в биологических тканях; можно регулировать степень этой биодеградации, моделируя состав материала. Поэтому размер частиц материала имеет большое значение; наночастицы фосфата кальция подвергаются биодеградации быстрее. Это коррелирует с тем, что и сама костная ткань содержит частицы апатита в наноизмерении, в среднем – $10 \times 20 \times 2$ нм [7]. Пористость и увеличение температуры также повышают способность материала без следа растворяться в костной ткани. Напротив, более крупные частицы непористого строения сохраняются неизменными *in vivo* длительное время.

Высвобождение АБП из такого носителя прямо зависит от скорости резорбции, и соответственно лучшим средством доставки антимикробного вещества в инфицированную кость являются пористые наноструктуры фосфата кальция

[8]. С учетом всех дополнительных свойств материала носителя – кальция фосфат в виде пасты или порошка, рН, степень кристаллизации, наличие примесей – скорость резорбции и интеграции с костной тканью находится в диапазоне от 3 мес до 3 лет [9]. Все это делает фосфат кальция хорошим кандидатом на роль вещества, заполняющего костные полости и доставляющего лекарства к очагу инфекции. Высвобождающиеся в ходе биорезорбции ионы кальция и фосфора служат материалом для роста новой костной ткани. Еще одно важное преимущество фосфата кальция состоит в том, что его можно легко и недорого стерилизовать различными способами – гамма-облучением, плазмой, автоклавированием (в случае ГА), диоксидом – без изменения его структуры и других негативных последствий. Это преимущество особенно важно при сравнении с полимерами, структура которых изменяется из-за динамики перекрестных связей при нагревании, что делает практически невозможным размещение в них лекарственных средств [10]. Фосфат кальция легко изготавливается в разных формах. Существуют готовые коммерческие формы носителя для АБП, состоящие на 51,5% из нанокристаллов ГА и на 48,5% – из фосфата кальция [11].

СИНТЕТИЧЕСКИЕ БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ ПОЛИМЕРЫ

К наиболее изученным синтетическим биологически разлагаемым полимерам, предложенным в качестве потенциальных носителей АБП, относят поли-L-молочную кислоту (PLLA), полигликолевую кислоту (PGA), полилактид/полигликолид (PLGA) и поли-ε-капролактон (PCL). Все эти вещества создают условия для устойчивого равномерного длительного высвобождения АБП [12].

Смешиваемые на месте и способные заполнить костный дефект практически любой формы, они позволяют также смоделировать их механические свойства и скорость деградации путем изменения их химической структуры, в том числе таких параметров, как молекулярная масса, кристалличность, соотношение сшиваемых полимерных компонентов, идентичность концевых групп. Например, кинетику деградации PLGA можно легко регулировать, изменяя соотношение лактида и гликолида с целью синхронизации скорости распада системы со скоростью образования новой костной ткани: в то время как PLLA имеет относительно длительный период деградации – в пределах от 3 мес до 1 года и более, в зависимости от молекулярной массы, кристалличности и других физико-химических факторов, постепенное увеличение содержания PGA сокращает сроки деградации на несколько недель для PLGA до соотношения компонентов 50:50 в результате снижения кристалличности и более высокой скорости гидролиза PGA, после чего кристалличность и устойчивость к деградации снова возрастают при более высоком содержании PGA [13]. Из прочих разработанных биоразлагаемых синтетических полимеров, протестированных в качестве потенциальных систем доставки антибиотиков при лечении остеомиелита, перспективны: политриметилен карбонат; полиамид; полигидроксиалканоаты, сополимер поли-3-гидроксибутирата-3-гидроксивалерата; полиангидриды, например полисебаценовый ангидрид; сополимер димера эруковой и себаценовой кислот и др. [14].

Большой интерес представляют исследования транспортных свойств полимерных композиционных материалов. Например, метод «слой за слоем» (layer-by-layer) был использован для формирования многослойных поли-

электролитных пленок, включающих в себя гентамицин и содержащих катионный поли- β -аминоэфирный и анионный полиакрилатный слой. Несмотря на то, что $> 2/3$ антибиотика высвобождается в течение первых 3 дней, указанные имплантаты успешно применялись в лечении моделированной инфекции костной ткани у кролика, вызванной *Staphylococcus aureus* [15].

Несмотря на якобы безопасное включение побочных продуктов деградации полимеров PLLA в метаболические циклы организма-хозяина (например, молочная кислота секретируется остеокластами при резорбции кости, а также является одним из соединений в цикле Кребса), в ответ на имплантацию в костную ткань может развиваться хронический воспалительный процесс [16]. Другая проблема заключается в том, что формирующееся подкисление среды может значительно снизить активность АБП, так как их антимикробное действие осуществляется в пределах узкого диапазона значений pH. Например, снижение pH с 7,4 до 5,5 приводит к 16-кратному увеличению минимальной ингибирующей концентрации клиндамицина в отношении *S. aureus* [17].

ГЕЛИ И БИОСИНТЕЗИРУЕМЫЕ ПОЛИМЕРЫ

Эти системы часто используются в композиционных (композитных) материалах, т.е. состоящих из веществ с разной степенью биodeградации и обладающих разными физико-химическими характеристиками. Водные гели на основе моноолеина являются примером жидкой кристаллической системы, которая была использована для доставки сульфата гентамицина с последующим постепенным выходом АБП на протяжении 3 нед [18]. Разработан маннозилированный полифосфоэфирный гель, обладающий способностью ориентировать макрофаги и высвобождать АБП в необходимых количествах локально-активированным способом, т.е. только после того, как произойдет деградация системы доставки под воздействием бактериальных ферментов [19]. Способность фосфата кальция интегрироваться в костную ткань породила попытки его включения в кубические жидкие кристаллы состава гентамицин-моноолеин-вода [20].

Некоторые из биосинтезируемых полимеров – альбумин и декстран – использовали для инкапсуляции АБП. Альбуминовые покрытия вокруг аллотрансплантатов улучшают адгезию клеток и пролиферацию, а также ускоряют сращивание костных отломков, в то время как использование декстрана в качестве порообразователя в шариках ПММА ускоряет высвобождение ванкомицина, даптомицина и амикацина [21, 22]. С другой стороны, с помощью покрытия из шелкового фиброина вокруг PCL-микрошферы удалось уменьшить вероятность взрывоподобного выхода ванкомицина и тем самым удлинить срок его высвобождения из системы доставки [23]. Особенно интересны сополимеры шелка-альгината благодаря их перестраиваемой жесткости, которая зависит от соотношения шелка-альгината и концентрации «сшивателя» [24], однако данные системы еще не применялись для контролируемой доставки АБП в очаг инфекции в кости.

Другие природные полисахариды, такие как хитозан, пектин, амилоза, альгинат и гиалуроновая кислота, использовались для контролируемого высвобождения антибиотиков *in vitro* и испытаны в качестве компонента композиционной смеси с костным трансплантатом для транспорта антибактериального вещества *in vivo*.

Пектиновые микрошферы отдельно и в сочетании с хитозаном применялись для инкапсуляции ципрофлоксацина при лечении моделированного остеомиелита у крыс, причем лечение остеомиелита в группе животных с применением данной системы было более эффективным, чем системная антибиотикотерапия [25]. Нагруженная ципрофлоксацином матрица крахмала из соединенных молекул амилозы борется с инфекцией костной ткани лучше, чем перорально введенный ципрофлоксацин при остеомиелите бедра у собак [26]. Ванкомицин, инкапсулированный в альгинатные гранулы, помещенные в фибриновый гель, был использован для лечения инфекции костей голени у кроликов [27]. Однако из биосинтезируемых полимеров наиболее изучен как потенциальный носитель АБП при лечении и профилактике ортопедических инфекций коллаген.

КОЛЛАГЕНОВАЯ ГУБКА

Коллагеновые губки в качестве системы доставки антибиотиков в очаг инфекции костной ткани стали использоваться как альтернатива ПММА в 1980-е годы. Их применение обосновано результатами клинических исследований [28]. Например, использование коллагеновой губки с гентамицином было в 7 раз эффективнее ПММА в снижении количества колоний бактерий при лечении остеомиелита, вызванного *S. aureus* в костях голени у крыс [29]. Кроме того, размещение гентамицин-элюированных коллагеновых нитей по периферии фиксирующей пластины при хирургическом лечении открытых переломов костей позволило предотвратить развитие местной хирургической инфекции и способствовало сращению костных отломков у большого числа пациентов [30].

Несмотря на выраженную способность коллагена к адгезии и данные об успешном использовании коллагеновых губок в прошлом, выбор АБП долгое время был ограничен гентамицином. Ряд исследователей опасались применения коллагена с АБП для заполнения костных полостей из-за данных об иммуногенности коллагеновых материалов, поскольку большинство их получают из аллогенных источников. И хотя коллаген успешно выполнял свою роль в рассасывающихся губках, швах, при поверхностном применении, использование его в других тканях могло бы вызвать иммунообусловленное воспаление и нарушить высвобождение АБП [31]. По этой причине коллаген комбинируют с другими носителями АБП, например с хитозаном или пептидным фактором роста, чтобы лучше контролировать высвобождение препарата в костной ткани и, возможно, потенцировать рост кости [32].

МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ СИЛИКОНА

Пористые стекловидные матрицы, загруженные цефтриаксоном, продемонстрировали высокую эффективность, создавая на протяжении 6 нед локальные концентрации, сравнимые в таковыми при системной терапии цефтриаксоном с введением 2 раза в сутки [33]. Силикатные материалы, комбинированные с материалами на основе солей борной кислоты, тоже эффективно доставляли ванкомицин и тейкопланин к очагу инфекции на модели остеомиелита у кроликов. Частичная замена фосфатной группы на силикатную также повышала высвобождение ванкомицина в эксперименте. Цеолиты – микропористые алюмосиликаты – демонстрируют антибактериальные свойства, способность абсорбироваться и укреплять костную ткань, угнетая также

активность остеокластов *in vitro* [34]. Цеолиты могут оказаться самыми удачными материалами для восстановления пораженной инфекцией костной структуры в комбинации с фосфатом кальция и АБП. Однако их быстрая биодеградация во влажной среде не позволяет надеяться на скорое применение в клинике. В целом использование этих и других материалов для заполнения костных дефектов и борьбы с инфекцией на основе силикона подлежит дальнейшему исследованию.

МЕТАЛЛЫ

Одно из направлений борьбы с ростом полирезистентных возбудителей – применение металлов в дополнение к биоорганическому АБП [35]. Широко известно применение катионов серебра в качестве компонентов повязок, мазей и др. При выборе металла для лечения остеомиелита серебро также оказалось в центре внимания ввиду большого опыта его применения. Серебро в металлическом виде и в виде нейлоновых нитей оказалось эффективным в лечении инфекций костной ткани в 65% случаев и не вызывало аргирю [36].

Титан, традиционно применяемый для фиксации костных фрагментов, не имеет ярких антибактериальных свойств, но тоже был приспособлен для транспорта АБП. Методом электрохимической анодизации на поверхности титановых пластин для фиксации отломков формировали микротрубки, которые наполняли гентамицином. Препарат высвобождался в течение 2 нед, оказывая местное антимикробное действие [37]. В другом исследовании трубок титана (80×400 нм) показана несостоятельность действия гентамицина, который высвобождался только в течение 1–2 ч, а затем лишь препятствовал адгезии эпидермального стафилококка [38]. Изменение структуры поверхности титана повышает его способность препятствовать адгезии патогенов. Например, электрополировка сплава Ti-6Al-7Nb уменьшала вероятность адгезии *S. aureus* [39]. Грубая, необработанная поверхность, как известно, имеет преимущество перед полированной, так как она активнее вызывает адгезию остеобластов. Остеобласты конкурируют с бактериями за адгезию к поверхностям, напоминая естественные неровности фосфата кальция, что нельзя не учитывать при создании дизайн металлоконструкций и форм доставки АБП в кость. В настоящее время титановые компоненты подвергаются не полировке, а пескоструйной обработке и покрываются слоями ГА, чтобы компенсировать биоинертность металла и повысить вероятность успешной интеграции в костную ткань [40]. В целом, как и силиконовые материалы, металлы пока играют незначительную роль в лечении остеомиелита, но могут рассматриваться как важное средство профилактики инфекции костной ткани.

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в профилактике и лечении инфекционных осложнений в хирургии, травматологии, ортопедии, проблема остеомиелита по-прежнему актуальна. Разумное системное применение АБП позволяет снизить частоту развития инфекции после оперативного вмешательства. Вместе с тем продолжается поиск новых способов воздействия на очаг инфекции в костной ткани. Для доставки АБП в костную ткань предлагаются разные материалы – как нерассасывающиеся, так и подвергающиеся биодеградации в организме. Нерассасывающиеся материалы, к которым относится ПММА, обеспечивают доставку антибактериального вещества в очаг инфекции, однако при этом высвобождается из системы лишь около

25% АБП либо имеет место очень быстрый выход активного вещества, что не способствует длительному поддержанию постоянной концентрации в очаге АБП. Кроме того, для использования материалов данной группы требуется повторное оперативное вмешательство с целью элиминации системы доставки.

Существенное преимущество рассасывающихся материалов – их биодеградация, в связи с чем отсутствует необходимость повторной операции. АБП из таких систем доставки высвобождается на 100%. Кроме того, рассасывающиеся материалы могут имитировать костную ткань.

И все-таки существуют вопросы, ответы на которые только предстоит получить:

- какой тип АБП наилучшим образом подходит для доставки в очаг инфекции в кости?
- каким путем доставить АБП к месту назначения?
- какова фармакокинетика АБП?
- будет ли возможность использовать АБП совместно со средствами, усиливающими остеогенез и (или) ослабляющими остеолит?
- могут ли местные формы препаратов создавать аппликации (пленки, «мантии»), способствующие удержанию металлоконструкций/протезов в костной ткани?
- возможно ли применение местных форм АБП не только для терапии, но и для профилактики?
- как удалить местную форму препарата из тканей, если это необходимо?

Эти вопросы входят в круг поиска решений проблемы снижения частоты инфекционных осложнений в костной ткани, повышения эффективности средств воздействия на очаг инфекции и уменьшения их побочных действий.

Литература

1. Qureshi A., Terrell L., Monroe W. et al. Antimicrobial biocompatible bioscaffolds for orthopaedic implants // J. Tissue Eng. Regen. Med. – 2014; 8 (5): 386–95.
2. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2012; 2: 118–31.
3. Хвостов Д.Л., Привольнев В.В. Профилактика инфекционных осложнений в травматологии и ортопедии // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2014; 3: 168–75.
4. McLaren A. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2004; 427: 101–6.
5. de Klaver P., Hendriks J., van Onzenoort H. et al. Gentamicin serum concentrations in patients with gentamicin-PMMA beads for infected hip joints: a prospective observational cohort study // Ther. Drug. Monit. – 2012; 34 (1): 67–71.
6. Hilbrig F., Freitag R. Hydroxyapatite in bioprocessing. In: Subramanian G., ed. Biopharmaceutical production technology. Vol. 1 /Weinheim: Wiley-VCH, 2012; 283–331.
7. Eppell S., Tong W., Katz J. et al. Shape and size of isolated bone mineralites measured using atomic force microscopy // J. Orthop. Res. – 2001; 19: 1027–34.
8. Hofmann M., Mohammed A., Perrie Y. et al. High-strength resorbable brushite bone cement with controlled drug-releasing capabilities // Acta Biomater. – 2009; 5: 43–9.
9. Ambard A., Mueninghoff L. Calcium phosphate cement: review of mechanical and biological properties // J. Prosthodont. – 2006; 15: 321–8.
10. Rainer A., Centola M., Spadaccio C. et al. Comparative study of different techniques for the sterilization of poly-L-lactide electrospun microfibers: effectiveness vs. material degradation // Int. J. Artif. Organs. – 2010; 33 (2): 76–85.

11. Rauschmann M., Wichelhaus T., Stirnal V. 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.
12. Vilar G., Tulla-Puche J., Albericio F. Polymers and drug delivery systems // *Curr. Drug. Deliv.* – 2012; 9 (4): 367–94.
13. Sabir M., Xu X. A review of biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications // *J. Mater. Sci.* – 2009; 44: 5713–24.
14. Kluin O., van der Mei H., Busscher H. et al. Biodegradable vs non-biodegradable antibiotic delivery devices in the treatment of osteomyelitis // *Expert Opin. Drug. Deliv.* – 2013; 10 (3): 341–51.
15. Moskowitz J., Blaisse M., Samuel R. et al. The effectiveness of the controlled release of gentamicin from polyelectrolyte multilayers in the treatment of *Staphylococcus aureus* infection in a rabbit bone model // *Biomaterials*. – 2010; 31 (23): 6019–30.
16. Tiainen J., Soini Y., Suokas E. et al. Tissue reactions to bioabsorbable ciprofloxacin-releasing poly(lactide-polyglycolide) 80/20 screws in rabbits' cranial bone // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2006; 17 (12): 1315–22.
17. Lemaire S., Van Bambeke F., Pierard D. et al. Activity of fusidic acid against extracellular and intracellular *Staphylococcus aureus*: influence of pH and comparison with linezolid and clindamycin // *Clin. Infect. Dis.* – 2011; 52 (Suppl. 7): S493–8503.
18. Ouédraogo M., Semdé R., Somé I. et al. Monoolein-water liquid crystalline gels of gentamicin as bioresorbable implants for the local treatment of chronic osteomyelitis: in vitro characterization // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 2008; 34 (7): 753–60.
19. Xiong M., Li Y., Bao Y. et al. Bacteria-responsive multifunctional nanogel for targeted antibiotic delivery // *Adv. Mater.* – 2012; 24 (46): 6175–80.
20. Semdé R., Gondi R., Sombié B. et al. Effect of hydroxyapatite on the physicochemical characteristics of a gentamicin-loaded monoolein gel intended to treat chronic osteomyelitis // *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* – 2012; 3 (2): 100–5.
21. Aquino R., Auriemma G., Mencherini T. et al. Design and production of gentamicin/dextran microparticles by supercritical assisted atomisation for the treatment of wound bacterial infections // *Int. J. Pharm.* – 2013; 440 (2): 188–94.
22. Weszl M., Skaliczki G., Cselenyák A. et al. Freeze-dried human serum albumin improves the adherence and proliferation of mesenchymal stem cells on mineralized human bone allografts // *J. Orthop. Res.* – 2012; 30 (3): 489–96.
23. Zhou J., Fang T., Wen J. et al. Silk coating on poly(ϵ -caprolactone) microspheres for the delayed release of vancomycin // *J. Microencapsul.* – 2011; 28 (2): 99–107.
24. Ziv K., Nuhn H., Ben-Haim Y. et al. A tunable silk-alginate hydrogel scaffold for stem cell culture and transplantation // *Biomaterials*. – 2014; 35: 3736–43.
25. Orhan Z., Cevher E., Mülazımoğlu L. et al. preparation of ciprofloxacin hydrochloride-loaded chitosan and pectin microspheres: their evaluation in an animal osteomyelitis model // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2006; 88 (2): 270–5.
26. Huneault L., Lussier B., Dubreuil P. et al. Prevention and treatment of experimental osteomyelitis in dogs with ciprofloxacin-loaded crosslinked high amylose starch implants // *J. Orthop. Res.* – 2004; 22 (6): 1351–7.
27. Xing J., Hou T., Luobu B. et al. Anti-infection tissue engineering construct treating osteomyelitis in rabbit tibia // *Tissue Eng. Part A.* – 2013; 19 (1–2): 255–63.
28. Knaepler H. Local application of gentamicin-containing collagen implant in the prophylaxis and treatment of surgical site infection in orthopaedic surgery // *Int. J. Surg.* – 2012; 10 (Suppl. 1): S15–820.
29. Mendel V., Simanowski H., Scholz H. et al. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2005; 125 (6): 363–8.
30. Chaudhary S., Sen R., Saini U. et al. Use of gentamicin-loaded collagen sponge in internal fixation of open fractures // *Chin. J. Traumatol.* – 2011; 14 (4): 209–14.
31. Browne S., Zeugolis D., Pandit A. Collagen: finding a solution for the source // *Tissue Eng. Part A.* – 2013; 19 (13–14): 1491–4.
32. Hou J., Wang J., Cao L. et al. Segmental bone regeneration using rhB-MP-2-loaded collagen/chitosan microspheres composite scaffold in a rabbit model // *Biomed. Mat.* – 2012; 7: 035002.
33. Kundu B., Nandi S., Dasgupta S. et al. Macro-to-micro porous special bioactive glass and ceftriaxone-sulbactam composite drug delivery system for treatment of chronic osteomyelitis: an investigation through in vitro and in vivo animal trial // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2011; 22 (3): 705–20.
34. Pavelić K., Hadžija M. Medical applications of zeolites. In: Auerbach S.M.; Carrado, K.A.; Dutta, P.K., editors. *Handbook of zeolite science and technology* / New York: Marcel Dekker, 2005; p. 1460.
35. Привольнев В.В., Забросаев В.С., Даниленков Н.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2015; 3: 85–91.
36. Becker R. Silver ions in the treatment of local infections // *Met. Based Drugs.* – 1999; 6: 311–4.
37. Gulati K., Aw M., Losic D. Drug-eluting Ti wires with titania nanotube arrays for bone fixation and reduced bone infection // *Nanoscale Res. Lett.* – 2011; 6: 571.
38. Popat K., Eltgroth M., Latempa T. et al. Decreased *Staphylococcus epidermidis* adhesion and increased osteoblast functionality on antibiotic-loaded titania nanotubes // *Biomaterials*. – 2007; 28 (32): 4880–8.
39. Harris L., Meredith D., Eschbach L. et al. *Staphylococcus aureus* adhesion to standard micro-rough and electropolished implant materials // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2007; 18 (6): 1151–6.
40. Hirota M., Hayakawa T., Yoshinari M. et al. Hydroxyapatite coating for titanium fibre mesh scaffold enhances osteoblast activity and bone tissue formation // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2012; 41 (10): 1304–9.

PROSPECTS FOR THE USE OF LOCAL ANTIBIOTIC THERAPY IN THE TREATMENT OF OSTEOMYELITIS

V. Privolnev¹, Candidate of Medical Sciences; **A. Rodin¹**, Candidate of Medical Sciences; **R. Fedorov²**; **D. Khvostov²**

¹Smolensk State Medical University

²Smolensk Regional Clinical Hospital

The paper discusses current treatment procedures for chronic osteomyelitis, by delivering an antibiotic directly to the infection site. It analyzes the perspectives of different materials (polymers, metals, sponges) as means of transporting drugs to altered bone tissue. The advantages and disadvantages of each method are indicated. The problems to be solved are indicated.

Key words: osteomyelitis, antibiotic therapy, periprosthetic infection, local antibiotics.