

<https://doi.org/10.52889/1684-9280-2021-1-56-43-47>
УДК: 617.3; 616-089.23; 616-001; 615.477.2
МРНТИ: 76.29.41

Обзорная статья

Применение имплантов с напылением медью и серебром при перипротезной инфекции коленного сустава

Балгазаров С.С.¹, Рамазанов Ж.К.², Абилов Р.С.³, Морошан А.В.⁴, Атепилева А.М.⁵, Крикливый А.А.⁶

¹ Заведующий отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: serik.bal@mail.ru

² Ординатор отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: 66zhanatay@mail.ru

³ Ординатор отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: abilovruslan79@gmail.ru

⁴ Ординатор отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: moroshartem92@gmail.com

⁵ Ординатор отделения травматологии №4, Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: daringdiva@mail.ru

⁶ Резидент Национального научного центра травматологии и ортопедии имени Академика Н.Д. Батпеннова, Нур-Султан, Казахстан. E-mail: akrikliivy@list.ru

Резюме

Современные исследования описывают новые способы нанесения напыления серебра и меди, которые увеличивают биосовместимость материалов и помогают более эффективно бороться или предотвращать перипротезную инфекцию. В данной работе мы собрали варианты использования покрытия имплантов серебром и медью, описанных в различных научных публикациях. Также, в данную работы нами были включены статьи, описывающие новые методики нанесения серебра и меди на импланты. Покрытие имплантов серебром имеет высокую антибактериальную активность и активно используется в современной травматологии и ортопедии.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, перипротезная инфекция, напыление серебром, напыление медью, эндопротезирование коленного сустава.

Corresponding author: Alexander Krikliivy, Doctor-resident of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov.

Postal code: Z00P5Y4

Address: Kazakhstan, Nur-Sultan, Abylai Khan Avenue, 15A

Phone: +7702 372 70 34

E-mail: akrikliivy@list.ru

J Trauma Ortho Kaz 2021; 1 (56): 43-47

Received: 02-01-2021

Accepted: 28-02-2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Введение

Периимплантные инфекции являются причиной повторных операций в 25,2% от общего количества эндопротезирования коленного сустава и 14,8% от общего числа эндопротезирования тазобедренного сустава [1,2]. В настоящее время считается, что можно разработать импланты с покрытием предотвращающие образование биопленки [3].

Современные исследования описывают новые способы нанесения напыления серебра и меди, которые увеличивают биосовместимость

Импланты с напылением серебром

В нынешнем десятилетии большой интерес для травматологии и ортопедии представляет собой технология с использованием наночастиц серебра. Наночастицы серебра (Silver nanoparticle, AgNP) обладают антимикробными свойствами и имеют активность против биопленки, образуемой бактериями на поверхности имплантов [3,4]. Модульные мегаэндопротезы с серебряным покрытием используемые после излеченной перипротезной инфекции позволяют отсрочить скорость повторного инфицирования [5].

Определенно, сила и длительность антимикробного эффекта, а также возможные осложнения, зависят от способа нанесения частиц серебра на импланты. Существуют различные методики нанесения серебра на поверхность имплантов. Так, например, гальваническое осаждение частиц серебра на поверхность титан-ванадиевых протезов с толщиной покрытия 15 мкм (± 5 мкм) и слоем золота толщиной 0,2 мкм для обеспечения длительного высвобождения ионов серебра [6]. После использования данной технологии отмечались осложнения, такие как, аргирия - локальное изменение цвета кожи от синего до голубовато-серого, а также повышенные концентрации серебра в организм [6,7]. Альтернативная технология покрытия имплантов (за авторством Khalilpou R. и др.) использует низкое количество серебра, а также позволяет покрывать имплантат, включая его интрамедуллярные части. Технология основана на использовании частиц элементарного серебра, которые внедрены в плазменный полимерный слой SiOxCy [8]. Покрытие продемонстрировало хорошие антимикробные свойства *in vitro*, показало хорошую биосовместимость *in vivo* у кроликов [8]. Volker Alt, Christian Heiss, Markus Rupp докладывают об успешном излечении рецидивирующей перипротезной инфекции коленного сустава пролеченный методом интрамедуллярного артродеза с использованием технологии покрытия серебром предоставленной Khalilpou R. и соавторами. В данном случае не наблюдалось никаких осложнений, связанных с использованием серебра [9].

При использовании наночастиц серебра не исключено влияние системной токсичности на организм с дальнейшими негативными последствиями. Имеется исследование в данной области предполагающее решение данной проблемы использованием наночастиц серебро-медь-бор, которые способны нацеливаться на инфицированные остеообласты, что, в итоге, и позволяет снизить системную токсичность, но данная тема требует дополнительных исследований [10].

материалов и помогают более эффективно бороться или предотвращать периимплантную инфекцию. Использование ортопедических имплантов с покрытием медью является перспективным направлением в травматологии и ортопедии из-за высокой антибактериальной активности и высокой цитосовместимости.

Целью данного обзора литературы является раскрытие темы использования напыления меди, серебра при перипротезной инфекции коленного сустава.

Опираясь на метаанализ, проведенный Michele Fiore, Andrea Sambri, Riccardo Zucchini, Claudio Giannini, Davide Maria Donati, Massimiliano DeP aolis, посвященный оценки эффективности применения покрытия серебром онкологических мегаэндопротезов можно говорить о сильной статистически значимой полезности серебряных покрытий для предотвращения периимплантной инфекций [11].

Николаев Н.С. и соавторы провели исследование с использованием спейсоров покрытых двумерно-упорядоченным линейно-цепочечным легированным серебром углеродом (ДУ ЛЦУ+Ag) и провели сравнение с группой, где были использованы только спейсоры. Результатами являлось статистически значимое уменьшение количества рецидивов в основной группе по сравнению с контрольной группой [12].

Akira Hashimoto и соавторы разработали покрытие из серебросодержащего гидроксипатита (Ag-HA) для предотвращения перипротезной инфекции суставов. В этом исследовании авторы исследовали зависящую от времени эффективность покрытия Ag-HA и VCM на формирование биопленки MRSA на Ti дисках *in vitro* с помощью трехмерного конфокального лазерного сканирующего микроскопического анализа. Использование комбинации покрытия Ag-HA и VCM показало мощный подавляющий эффект на образование биопленок MRSA и может быть полезным противомикробным подходом для предотвращения MRSA-ассоциированного с перипротезной инфекцией [13].

В работе Martin Fabritius и соавторы создали модель легкого остеомиелита у кроликов с предварительно установленными имплантатами, покрытыми серебряным многослойным покрытием. Широкая область применения серебряного многослойного покрытия делает его использование привлекательным в ортопедии [14].

В заключении, хотелось бы отметить, что покрытие имплантов серебром имеет высокую антибактериальную активность и активно используется в современной травматологии и ортопедии.

Импланты с напылением медью

Биоактивное покрытие ортопедических имплантов медью может быть эффективным подходом для предотвращения периимплантной инфекции. «Контактное уничтожение» («contact killing») – термин, используемый как процесс уничтожения бактерий на металлических медных поверхностях [15].

В исследовании Norbert Harrasser и соавторов (2016) количественно определяли антимикробную активность на поверхности Diamond-like carbon coated polyethylene (DLC-PE, полиэтилен с алмазоподобным углеродным покрытием) покрытой серебром или медью. При использовании покрытия из серебра или меди противомикробный эффект был значительно сильнее, чем при использовании DLC-PE без покрытия. ($p < 0,05$) Так же, данным исследованием показано, что противомикробный эффект меди был значительно ниже по сравнению с серебром [16].

Stranak V. и соавторы (2011) в своей работе докладывают об антибактериальном эффекте тонких пленок титан-медь (Ti-Cu) сочетающиеся с ростом остеобластических клеток [17].

Целью исследования Simon W.J. (2009) было сравнить использование меди и нержавеющей стали. Результаты этого исследования демонстрируют, что медь обладает сильным антимикробным действием против ряда клинически важных патогенов по сравнению с нержавеющей сталью [18].

Yang Li и соавторы (2016) разработали серию сплавов магний-медь, которые сочетают в себе благоприятные свойства магния с антибактериальными свойствами меди. Эффективность сплава Mg0.25Cu была продемонстрирована его антибактериальными свойствами *in vitro* и *in vivo* и терапевтический эффект на кроличьей модели хронического остеомиелита большеберцовой кости. Также предварительно была установлена биосовместимость сплава Mg0.25Cu; в частности, сплав не вызывал местных или системных побочных эффектов и не депонировал очевидных

комплексов ионов Cu^{2+} или Mg^{2+} в органах или тканях. Эти результаты предполагают потенциальную полезность сплава магний-медь при лечении остеомиелита [19].

Lei Huang и соавторы (2020) получали костный цемент смешиванием сульфата кальция и сульфата меди. После проведенного исследования было установлено, что через 6 недель после имплантации вокруг цемента с высоким содержанием меди образовалось больше кровеносных сосудов, чем вокруг цемента без меди. Сульфат кальция содержащий медь, по-видимому, полезен для применения в регенеративной медицине [20].

В исследовании Monica Thukkaram и соавторов (2021) изучали свойства поверхности, антибактериальную активность и биосовместимость нанокompозитных покрытий на основе аморфной углеводородной (a-C:H) пленки, содержащей наночастицы меди (CuNP), нанесенные на диски титан через источник кластеров газовой агрегации. Покрытия с наибольшим количеством наночастиц меди приводили к высокой антибактериальной активности. Исследование цитотоксичности показало, что даже покрытие с самым высоким содержанием меди показало жизнеспособность клеток $\geq 90\%$. Следовательно, покрытие, сформированное из правильно подобранного количества наночастиц меди и толщины барьера a-C:H, обеспечивает сильный антибактериальный эффект без какого-либо вреда для клеток остеобластов [21].

Для улучшения антибактериальных свойств и биосовместимости клеток сплава титан-медь, Jiali Hu и соавторы (2020) использовали ультразвуковое микродуговое окисление (УМАО). Исследование показало, что данный сплав имеет высокую антибактериальную активность ($\geq 99\%$) против *Staphylococcus aureus*, а также обработка УМАО не вызывает цитотоксичности [22].

Выводы

Импланты с напылением серебром и медью обеспечивают высокую антимикробную активность против широкого спектра возбудителей, что позволяет уменьшить риск рецидива периимплантной инфекции. Цитосовместимость может быть улучшена благодаря использованию современных методов нанесения серебра и меди.

Заявление о финансировании. Никаких выгод в какой-либо форме не было получено и не будет получено от коммерческой стороны, прямо или косвенно связанной с предметом данной статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что конфликта интересов в данной работе нет.

Литература

1. Bozic KJ., Kurtz S.M., Lau E., Ong K. et al. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the united states. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010; 468(1): 45-51. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0945-0>.
2. Bozic KJ., Kurtz S.M., Lau E., Ong K. et al. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the united states. *Journal of Bone and Joint Surgery A*. 2009; 91(1): 128-133.
3. Gallo J., Panacek A., Pucek R., Kriegova E. et al. Silver Nanocoating Technology in the Prevention of Prosthetic Joint Infection. 2016; 9(5): 337. <https://doi.org/10.3390/ma9050337>.
4. Saeed K., McLaren A. C., Schwarz E.M., Antoci V. et al. 2018 international consensus meeting on musculoskeletal infection: Summary from the biofilm workgroup and consensus on biofilm related musculoskeletal infections. 2019; 37(5): 1007-1017. <https://doi.org/10.1002/jor.24229>
5. Zajonc D., Birke U., Ghanem M., Prietzel T. et al. Silver-coated modular Megaendoprotheses in salvage revision arthroplasty after periimplant infection with extensive bone loss - A pilot study of 34 patients. 2017; 18(1): 383. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1742-7>.
6. Hades J., Ahrens H., Gebert C., Streitbuerger A. et al. Lack of toxicological side-effects in silver-coated megaprotheses in humans. *Biomaterials*. 2007; 28: 2869-75. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.02.033>.
7. Glehr M., Leithner A., Friesenbichler J., Goessler W. et al. Argyria following the use of silver-coated megaprotheses: no

association between the development of local argyria and elevated silver levels. *Bone Joint J.* 2013; 95-B (7): 988-92. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B7.31124>.

8. Khalilpour P, Lampe K, Wagener M, Stigler B. et al. Ag/SiOx/Cy plasma polymer coating for antimicrobial protection of fracture fixation devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010; 94: 196-202. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31641>.

9. Alt V, Heiss C, Rupp M. Treatment of a Recurrent Periprosthetic Joint Infection with an Intramedullary Knee Arthrodesis System with Low-Amount Metallic Silver Coating. 2019; 4(3): 111-114. <https://doi.org/10.7150/jbji.34484>.

10. Abdulrehman T, Qadri S, Skariah S, Sultan A. Boron doped silver-copper alloy nanoparticle targeting intracellular S. 2020; 15(4): e0231276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231276>.

11. Fiore M, Sambri A, Zucchini R, Giannini C., Silver-coated megaprosthesis in prevention and treatment of periprosthetic infections: a systematic review and meta-analysis about efficacy and toxicity in primary and revision surgery. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2021; 31(2): 201-220. <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02779-z>.

12. Николаев Н.С., Любимова Л.В., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В. Использование имплантатов с покрытием на основе двумерно-упорядоченного линейно-цепочечного углерода, легированного серебром, для лечения перипротезной инфекции // Травматология и ортопедия России. 2019. – Т.25. - №4. - С.98-108. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108>.

Nikolaev N.S., Lyubimova L.V., Pchelova N.N., Preobrazhenskaya E.V. Ispol'zovanie implantatov s pokrytiem na osnove dvumerno-uporyadochennogo linejno-tsepochechnogo ugleroda, legirovannogo serebrom, dlya lecheniya periproteznoj infektsii (The use of silver-doped 2D-linear-chain carbon-coated implants for the treatment of periprosthetic infection). *Travmatologiya i ortopediya Rossii. [in Russian]* 2019; 25 (4): 98-108. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2019-25-4-98-108>.

13. Hashimoto A, Miyamoto H, Kii S, Kobatake T. et al. Time-dependent efficacy of combination of silver-containing hydroxyapatite coating and vancomycin on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation in vitro. 2021; 14 (81): 1-5. <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05499-7>

14. Fabritius M, Al-Munajjed A.A., Freytag C, Jülke H. et al. Antimicrobial Silver Multilayer Coating for Prevention of Bacterial Colonization of Orthopedic Implants. 2020; 13(6): 1415. <https://doi.org/10.3390/ma13061415>.

15. Grass G., Rensing C., Solioz M. Metallic Copper as an Antimicrobial Surface. *American Society for Microbiology Journals.* 2011; 77(5): 1541-1547. <https://doi.org/10.1128/AEM.02766-10>.

16. Harrasser N., Jüssen S., Obermeier A., Kmetz R. Antibacterial potency of different deposition methods of silver and copper containing diamond-like carbon coated polyethylene. 2016; 20(1): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s40824-016-0062-6>.

17. Stranak V, Rebl H, Wulff H, Zietz C. Deposition of thin titanium-copper films with antimicrobial effect by advanced magnetron sputtering methods. 2011; 31(7): 1512-1519. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.06.009>.

18. Gould S, Fielder M.D., Kelly A.F., Morgan M., et al. The antimicrobial properties of copper surfaces against a range of important nosocomial pathogens. *Annals of Microbiology.* 2009; 59 (1): <https://doi.org/10.1007/BF03175613>.

19. Li Y, Liu L., Wan P, Zhai Z. Biodegradable Mg-Cu alloy implants with antibacterial activity for the treatment of osteomyelitis: In vitro and in vivo evaluations. *Biomaterials.* 2016; 106: 250-263. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.08.031>.

20. Huang L., Heng Y, Xiang H.B., Yu B., et al. Physicochemical properties of copper doped calcium sulfate in vitro and angiogenesis in vivo. *Biotechnic & Histochemistry.* 2020; 96: 117-124. <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1776392>.

21. Thukkaram M., Vaidulych M., Kylián O., Rigole P. et al. Biological activity and antimicrobial property of Cu/a-C:H nanocomposites and nanolayered coatings on titanium substrates. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2021; 119: 111513. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111513>.

22. Hu J., Li H., Wang X., Yang L. et al. Effect of ultrasonic micro-arc oxidation on the antibacterial properties and cell biocompatibility of Ti-Cu alloy for biomedical application. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 115: 110921. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110921>. Epub 2020 Apr 11.

Тізе буыны протезінің айналасында жұқпа дамуы кезінде мыс пен күміс жалатып жасалған импланттарды қолдану

Балғазаров С.С.¹, Рамазанов Ж.К.², Абилов Р.С.³, Морошан А.В.⁴, Атепилева А.М.⁵, Крикливый А.А.⁶

¹ №4 травматология бөлімінің меңгерушісі, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: serik.bal@mail.ru

² №4 травматология бөлімінің ординаторы, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: 66zhanatay@mail.ru

³ №4 травматология бөлімінің ординаторы, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: abilovruslan79@gmail.ru

⁴ №4 травматология бөлімінің ординаторы, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: moroshartem92@gmail.com

⁵ №4 травматология бөлімінің ординаторы, Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: daringdiva@mail.ru

⁶ Академик Н.Ж. Батпенев атындағы Ұлттық ғылыми травматология және ортопедия орталығының резиденті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан. E-mail: akrikliuy@list.ru

Түйіндемe

Қолжетімді зерттеу жұмыстары күміс және мыс жалату жолымен жасалған импланттарды биосыйымдылығын және олардың тізе буыны протезінің айналасында жұқпа дамуы кезінде тиімді күресуге және жұқпаның алдын алуға мүмкіндік беретін жаңа әдіс ретінде сипаттайды. Бұл мақалада біз күміс және мыс жалатып жасалған импланттарды қолдану

нұсқаларын жинақтадық. Сондай-ақ, бұл жұмыста импланттарға күміс пен мысты бүркудің жаңа әдістерін сипаттайтын мақалалар енгізілген. Күміс жалату арқылы жасалған импланттардың антибактериалды қасиеті жоғары болғандықтан, олар травматология және ортопедия саласында кеңінен қолданылады.

Түйін сөздер: протездің айналасындағы жұқпа, күміс жалатылған импланттар, мыс жалатылған импланттар, тізе буынын эндопротездеу.

Copper and Silver Plated Implants for Periprosthetic Knee Infection

Serik Balgazarov ¹, Zhanatay Ramazanov ², Ruslan Abilov ³, Artem Moroshan ⁴,
Aliya Atepileva ⁵, Alexander Krikliyev ⁶

¹ Head of the Department of Traumatology No.4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: serik.bal@mail.ru.

² Doctor-resident of the Department of Traumatology №4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: 66zhanatay@mail.ru

³ Traumatologist-orthopedist of the Department of Traumatology №4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: abilovruslan79@gmail.ru

⁴ Traumatologist-orthopedist of the Department of traumatology №4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: moroshartem92@gmail.com

⁵ Traumatologist-orthopedist of the Department of traumatology №4, National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: daringdiva@mail.ru

⁶ Doctor-resident of the National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician N.D. Batpenov, Nur-Sultan, Kazakhstan. E-mail: akrikliyev@list.ru

Abstract

Current research is describing new ways of applying silver and copper sputters that increase the biocompatibility of materials and help fight or prevent peri-implant infection more effectively. In this paper, we have collected options for the use of coating implants with silver and copper, described in various scientific publications. Also, in this work, we included articles describing new techniques for applying silver and copper to implants. Silver coating of implants has a high antibacterial activity and is actively used in modern traumatology and orthopedics.

Keywords: periprosthetic infection, peri-implant infection, silver coating, copper coating, knee replacement.