



УДК 616.718.71-001.5-08

USING OF SILVER NANOPARTICLES (AGP H1080-1) IN THE INTRAOPERATIVE MANUFACTURE OF AN ARTICULATING CEMENT- ANTIBIOTIC SPACER

ВИКОРИСТАННЯ НАНОЧАСТИНОК СРІБЛА (AGP H1080-1) ПРИ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОМУ ВИГОТОВЛЕННІ АРТИКУЛЮЮЧОГО ЦЕМЕНТНО- АНТИБІОТИКОВОГО СПЕЙСЕРА

Vasyuk V.L./ Васюк В.Л.*d.med.s., prof./ д.мед.н., проф.**Bukovinian State Medical University, Ukraine, Chernivtsi, Teatralna Square 2, 58002**Буковинський державний медичний університет, Чернівці, пл. Театральна 2, 58002***Vasylychshyn Y.M./ Васильчишин Я. М.***s.med. s, as.prof./ к.мед.н., доц.,**Swedish-Ukrainian medical center Angelholm, Chernivtsi, Ruska, 185-V, 58009**Шведсько-Український медичний центр Angelholm, Чернівці, Руська, 185-В, 58009***Protsiuk V.V./ Процюк В. В.***s.med. s./ к.мед.н.,**Swedish-Ukrainian medical center Angelholm, Chernivtsi, Ruska, 185-V, 58009**Шведсько-Український медичний центр Angelholm, Чернівці, Руська, 185-В, 58009*

Анотація. Метою роботи є розробка і впровадження інноваційної технології для покращення результатів лікування глибокої перипротезної інфекції кульшового та інших суглобів. Цей метод лікування полягає в збільшенні ефективності двоетапного ревізійного ендопротезування шляхом додавання до складу тимчасового артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера наночастинок срібла AGP H1080-1, що покращує бактерицидну дію на вогнище перипротезної інфекції. Проведений аналіз віддалених результатів двоетапного ревізійного ендопротезування кульшового суглоба у 49 пацієнтів (94,2%) показав, що застосування розробленої технології інтраопераційного виготовлення тимчасового цементно-антибіотикового артикулюючого спейсера з додаванням наночастинок срібла AGP H1080-1 у 8 хворих, дозволило досягти ерадикації інфекції та отримати добрі функціональні результати лікування ППІ у 44 (89,8%) випадків. Середня оцінка у них склала $87,18 \pm 6,44$ балів за шкалою Harris Hip Score.

Ключові слова: наночастинок срібла, перипротезна інфекція, ревізійне ендопротезування, кульшовий суглоб, цементно-антибіотиковий спейсер.

Вступ.

Інфекційні ускладнення після ендопротезування кульшового і колінного суглобів є серйозною медичною і соціальною проблемою. У США на боротьбу з цим явищем витрачають до 10 мільярдів доларів на рік. В Україні подібних даних немає.

В умовах зниження імунологічної резистентності організму, збільшення числа стійких до протимікробних препаратів штамів мікроорганізмів, для профілактики і лікування інфекційно-запальних захворювань необхідні нові



підходи і нові лікарські засоби, які відрізняються більш високою ефективністю [1].

Антибіотики відносяться до лікарських засобів, активність яких знижується у часі в зв'язку з розвитком резистентності мікроорганізмів. Це біологічне явище, яке реєструється вже через 1-3 роки після початку застосування нових препаратів, особливо часто відбувається в умовах стаціонару [2]. Проблема антибіотикорезистентності у багатьох країнах займаються на державному рівні. Пошук нових препаратів для подолання резистентності – шлях, направлений на попередження та подолання поширення антибіотикостійких штамів бактерій [3].

Одним із перспективних напрямків вдосконалення методики лікування глибокої перипротезної інфекції кульшового суглоба є дослідження бактерицидних властивостей металів, зокрема срібла. Ці матеріали володіють комплексом фізичних, хімічних властивостей і біологічною дією, яка радикально відрізняється від властивостей інших металів та немає токсичної дії на людський організм [4, 5].

Порошок, який містить наночастинки срібла AGP H1080-1 володіє бактерицидними властивостями та знайшов широке застосування в медичній галузі (Рис.1). Саме срібло у вигляді наночастинок дозволяє в сотні разів знизити концентрацію металу в організмі при збереженні всіх його бактерицидних та антимікробних властивостей [6, 7, 8]. Було доведено, що срібло чинить сильну бактерицидну дію на більшість мікроорганізмів; за цієї причини срібловмісні препарати використовувалися для обробки опіків і профілактики різноманітних інфекцій [9].

На сьогодні відомі практичні та теоретичні розробки, направлені на отримання комбінованих препаратів заданої дії. Синергічний або адитивний ефект композитів залежить від фізико-хімічних особливостей компонентів композиту. Відомі розробки щодо створення модифікацій наночастинок срібла з різними сполуками, які мають на меті отримання композитів з вираженою антимікробною дією [10, 11].



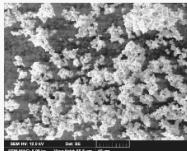
AGP H1080-1	
Silver content in %	> 99,9
Apparent density in g/cm ³	0,5 - 1,0
Average grain size (d50) in μm	3 - 9
REM recording	Technical data sheet
	

Рис. 1 Основні властивості порошку срібла AGP H1080-1, який використовують в медицині.

Вчені Ірану вивчили комплексну дію срібла з різними антибіотиками. Було встановлено, що антибактеріальна активність пеніциліну G, амоксициліну, еритроміцину, кліндоміцину і ванкоміцину збільшується в присутності наночастинок срібла проти двох досліджуваних штамів: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*. Найбільше підсилення ефекту спостерігалось для ванкоміцину, пеніциліну G та амоксициліну проти *S. Aureus* [12]. За даними іншого джерела, при поєднанні амоксициліну з наночасками срібла антибактеріальний ефект препарату проти *E. Coli* зростав у порівнянні із ізольованим застосуванням амоксициліну [13].

Ще одним прикладом вдалого використання наночастинок срібла, які мали антимікробні властивості, є створення імпрегнованих наночастинок тканин. За даними літератури, за допомогою різних методів можуть бути отримані текстильні матеріали з антимікробними властивостями шляхом введення різних функціональних антибактеріальних агентів у волокна або тканини. Тканини з НЧ срібла та одяг з цих тканин, можуть використовуватися для запобігання або мінімізації інфікування патогенними мікроорганізмами [14].



Наведені вище приклади демонструють можливість створення унікальних за комбінованою дією композитів на основі срібла. Синергічний ефект композиту на основі порошку срібла AGP H1080-1 вказує на те, що антибактеріальні агенти можуть бути більш потужними в поєднанні, ніж сума їх індивідуальних ефектів. Синергічна дія антибактеріальних агентів може зменшити необхідність застосування високих дозувань та мінімізувати побічні ефекти, зокрема антибіотиків [15]. Адитивний ефект складових композиту вказує на можливість підсилити антимікробну дію цього металу з специфічною дією другої складової та отримати унікальну за фізико-хімічними і біологічними властивостями комбінацію [16].

Метою роботи покращення результатів лікування глибокої перипротезної інфекції кульшового та інших суглобів шляхом розробки і впровадження інноваційної технології додавання до кісткового цементу наночастинок срібла (AGP H1080-1) в поєднанні з антибіотиками при інтраопераційному виготовленні тимчасового артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера під час першого етапу двоетапного ревізійного ендопротезування.

Матеріали і методи.

В аналізі взяли участь 52 хворих, оперованих у "Шведсько-Українському медичному центрі Angelholm" в період з 2015 по 2018 роки, яким було виконано двоетапне ревізійне ендопротезування з приводу глибокої перипротезної інфекції кульшового суглоба та обстежено 8 хворих, у яких було використано AGP H1080-1 під час першого етапу двоетапного лікування інфекції штучного кульшового суглоба в поєднанні з антибіотиками при виготовленні артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера з кісткового цементу. Середній вік хворих склав $63,2 \pm 12,9$ років (від 28 до 82 років). Чоловіків було 24 (46,2%), жінок – 28 (53,8%).

Дослідження проводилося шляхом забору венозної крові (декілька мл) для імунологічного, алергологічного, біохімічного дослідження впливу іонів срібла на організм перед оперативним лікуванням на 3-й, 7-й, 14-й дні та перед встановленням постійного штучного кульшового суглоба.

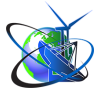


Удосконалена технологія двоетапного ревізійного ендопротезування з використанням артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера під час першого етапу двоетапного ревізійного ендопротезування. Для проведення ревізійного ендопротезування кульшового суглоба нами було розроблено «Пристрій для тимчасового ендопротезування проксимальної частини стегнової кістки» [12]. Артикулюючий цементно-антибіотиковий спейсер виготовлявся інтраопераційно з кісткового цементу - поліметилметакрилату насиченого антибіотиком згідно антибіотикограми (Рис. 2) та розбірної прес-форми, що складалася з двох симетричних половин і була виготовлена з нержавіючого сплаву (Рис 3). Виготовлено типорозміри ацетабулярної западини з кроком 2 мм від 46 до 58 розміру (Рис. 4), що відповідає діаметру западини та ніжки зі збільшеним розміром в 1,5 мм в поперечнику, яка занурювалася в трепанований канал стегнової кістки.



Рис. 2: Тимчасовий артикулюючий цементно-антибіотиковий спейсер для виконання першого етапу двоетапного хірургічного лікування, розмір 48.

Оперативне лікування глибокої перипротезної інфекції кульшового суглоба за допомогою пристрою здійснювали наступним чином: одним із відомих доступів проводили розтин м'яких тканин, проводили видалення раніше



встановленого інфікованого ендопротеза, ретельну ревізію оточуючих тканин, промивання антисептичними розчинами.



Рис. 3: Розбірна прес-форма після багаторазового використання для інтраопераційного виготовлення спейсера, розмір 50.



Рис. 4: Набір прес-форм для інтраопераційного виготовлення спейсерів I покоління, розміри від 48 до 60.



За допомогою розроблених нами прес-форм під час операції виготовляли тимчасовий артикулюючий цементно-антибіотиковий спейсер, до якого додавали антибіотик відповідно до антибіотикограми пацієнта та порошку срібла AGP H1080-1. Спейсер вводили в кістковомозкову порожнину стегнової кістки і вправляли її у кульшову западину. Рану пошарово зашивали і дренували.

Всі пацієнти отримували системну антибіотикотерапію з урахуванням чутливості збудників, прямі антикоагулянти та симптоматичну терапію. Руховий режим передбачав ходьбу з милицями з дозованим навантаженням на оперовану кінцівку з другого дня після операції та лікувальну фізкультуру. В післяопераційному періоді проводилась контрольна рентгенографія оперованого суглоба та контроль лабораторних показників.

Через 13 тижнів з моменту першого етапу ДРЕ КС повторне проведення лабораторного (ЗАК, СРБ, ШЗЕ) та інструментального обстеження (УЗД-ділянки оперованого КС, рентгенівські знімки проксимальної частини стегнової кістки, КТ).

Другий етап виконували через 14-16 тижнів після першого за умови клінічного, лабораторного підтвердження відсутності інфекції, інтраопераційного забору матеріалу бактеріологічного та виконання поляризаційно-мікроскопічного дослідження синовіальної рідини КС. Він полягав у видаленні артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера та встановленні постійного штучного кульшового суглоба. Проводилася системна в/в антибактеріальна терапія протягом 14 днів згідно попередньої антибіотикограми та переходу на пероральні форми протягом 6 тижнів з моменту другого етапу.

Результати дослідження та їх обговорення:

Віддалені результати ДРЕ з використанням запропонованих нами цементно-антибіотикових спейсерів вивчено у 49 (94,2%) хворих з використанням шкали Harris Hip Score. Серед них у 8 пацієнтів використано срібний порошок AGP H1080-1, який показав хорошу переносимість пацієнтами і в усіх випадках інфекцію було подолано.



З 49 хворих, у яких вивчені віддалені результати ДРЕ кульшового суглоба, у 44 (89,8%) досягнуто ерадикації інфекції з відновленням функції оперованої кінцівки. Такі результати оцінені нами як добрі. Середній показник за ННС у цієї групи склав $87,18 \pm 6,44$ балів.

Клінічний приклад

Хвора Ж., 1967 р.н.(48 років), поступила у медичний центр з діагнозом: перипротезна інфекція тотального ендопротезу правого кульшового суглоба (КС), норицева форма, згинально-привідна контрактура правого кульшового суглоба. Хвора скаржилася на біль в правому КС, наявність нориці та обмеження рухів протягом останнього року. З анамнезу відомо що 20.10.2015 р. виконано тотальне безцементне ендопротезування правого КС в ортопедичному відділенні одного з обласних центрів західного регіону. Післяопераційний період перебігав без ускладнень, рана загоїлася первинним натягом, виписаний на амбулаторне лікування на 10-й день з моменту операції (згідно даних документації). Через 3 місяці після первинного ендопротезування з явищами інтоксикації та підйомом температури до 39 С, була госпіталізована в ортопедичне відділення за місцем проживання лікувалася стаціонарно приймала інфузійно а/б широкого спектру дії та НПЗП та приймала тривалу пероральну антибіотикотерапію, яка дала тимчасове покращення на 3 місяці. Було виконано рентгеногенівські знімки (Рис. 5).

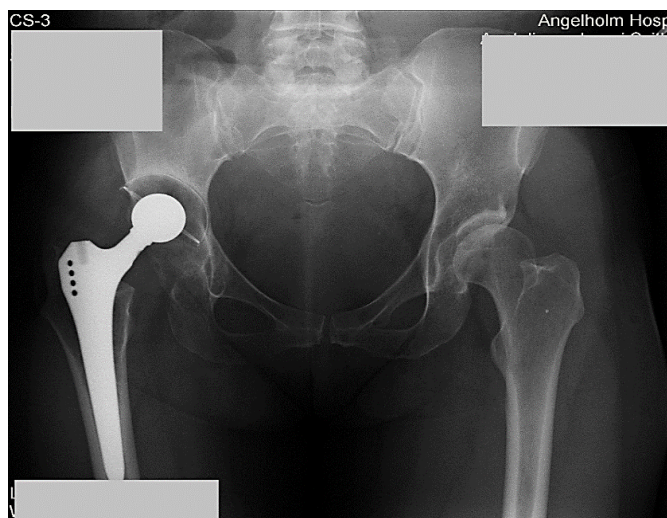


Рис 5. Рентгенограма обох кульшових суглобів хворої Ж.



Однак, через появу почервоніння та виділень з післяопераційного рубця звернулася повторно, де було призначено антибіотикотерапію, виконано санацію м'яких тканин, однак покращення не відмічала. При огляді виявлено гіпотрофію м'язів правого стегна та гомілки, відносно вкорочення правої нижньої кінцівки на 2.0 см.

Звернулася в медичний центр Ангельхольм, де виконано рентгенологічне (Рис. 6) та лабораторне дослідження, що вказало на наявність запального процесу. Дуло взято посів з нориці та виконано пункцію правого КС довгою голкою під ЕОП-контролем та відправлено на бактеріологічне дослідження біоматеріалу. Через 10 днів отримано результат, висіяно *Staphylococcus aureus* в кількості 10^6 КУО/мл, з чутливістю до ванкоміцину, кліндаміцину, цефалоспоринів II-III покоління, фторхінолонів.



Рис. 6 Рентгенограма правого КС хворої Ж. перед видаленням ендопротезу та імплантацією артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера.

Хворій було запропоновано двоетапне ревізійне ендопротезування правого КС, з видаленням спейсера та постановкою артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера правого КС з цефуроксимом в кількості 3,0 гр. з додаванням срібного порошку AGP H1080-1, що виконано 02.10.2016 (Рис. 7).



Післяопераційна терапія полягала в інфузійному прийомі ванкоміцину 1,0 гр. та левофлоксацину 500 мг. двічі на добу протягом 10 днів із переходом на пероральний прийом циприфлоксацину 500 мг. два рази на добу з подальшим прийомом протягом 5 тижнів з моменту виписки. Післяопераційний період пройшов без ускладнень, відточний дренаж видалено через 24 годин з моменту оперативного втручання, рання активізація, ходьба на ходунках, рана загоїлася первинним натягом. Хворій було рекомендовано не навантажувати праву нижню кінцівку.



Рис. 7 Рентгенограма обох КС хворої Ж. після видаленням ендопротезу та постановкою артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера правого КС. Чітка візуалізація цементу завдяки додаванню іонів срібла.

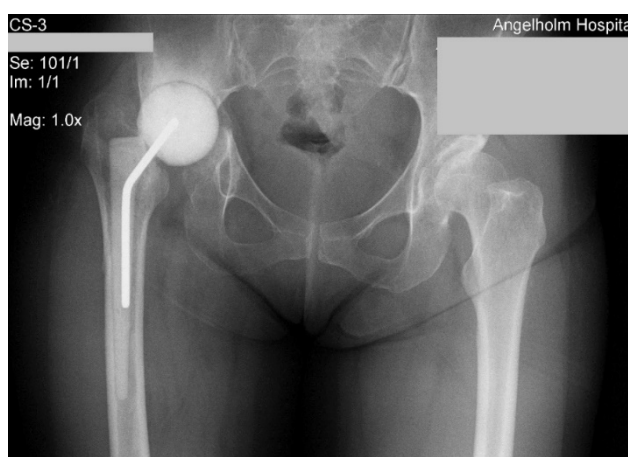


Рис. 8. Рентгенограма обох кульшових суглобів хворої Ж. перед виконанням другого етапу ДРЕ – встановлення тотального цементного ендопротеза правого КС.



12.02.2017 р. після рентгенологічного (Рис. 8) загально-клінічного обстеження та відсутності ознак рецидиву інфекційного процесу, виконано другий етап двохетапного ревізійного ендопротезування з видаленням артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера правого КС та постановкою тотального цементного ендопротезу Muller ONST з додаванням в поліметилакриловий цемент Simplex P bone cement антибіотика ванкоміцину в дозі 1,0 гр. (Рис. 9) та через 10 місяців з моменту оперативного втручання (рис.10).

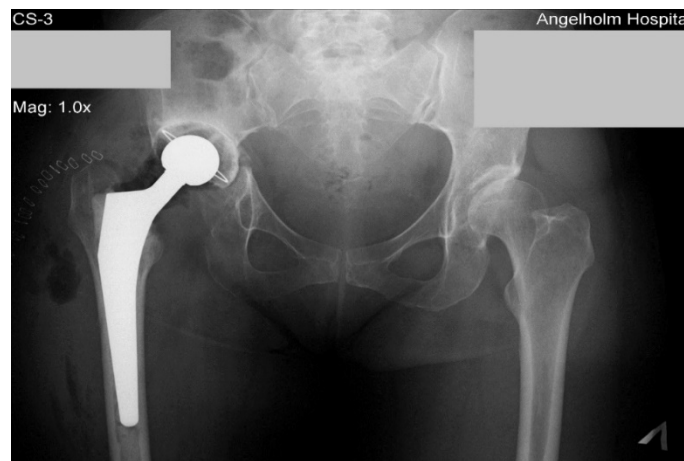


Рис. 9 Рентгенограма обох кульшових суглобів хворої Ж. після встановлення тотального цементного ендопротеза правого КС. на 8 день з моменту оперативного втручання.

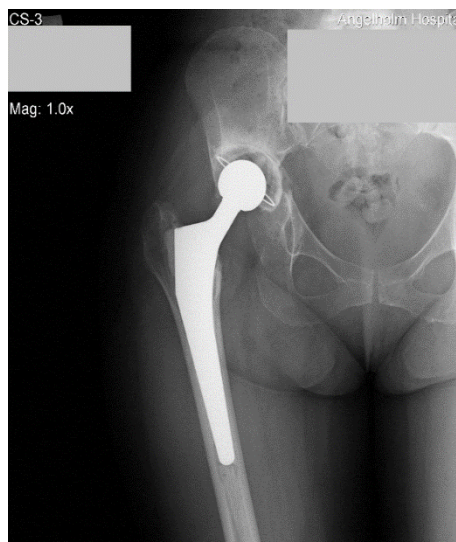


Рис. 10 Рентгенограма правого кульшового суглоба хворої Ж. через 10 місяців після виконання другого етапу ДРЕ – тотального ендопротезування правого КС.



Висновки:

1. Впроваджено інноваційний метод лікування, що полягає в збільшенні ефективності двоетапного ревізійного ендопротезування при наявності перипротезної інфекції шляхом додавання до складу тимчасового артикулюючого цементно-антибіотикового спейсера наночастинок срібла AGP H1080-1, що покращує бактерицидну дію на вогнище перипротезної інфекції.

2. Показана безпечність та ефективність використання порошку срібла при додаванні його до складу тимчасового цементно-антибіотикового артикулюючого спейсера шляхом дослідження іонів AGP H1080-1 в крові.

3. Проведений аналіз віддалених результатів двоетапного ревізійного ендопротезування кульшового суглоба у 49 пацієнтів (94,2%) показав, що застосування розробленої технології інтраопераційного виготовлення тимчасового цементно-антибіотикового артикулюючого спейсера з додаванням наночастинок срібла AGP H1080-1 у 8 хворих, дозволило досягти ерадикації інфекції та отримати добрі функціональні результати лікування ППІ у 44 (89,8%) випадків. Середня оцінка у них склала $87,18 \pm 6,44$ балів за шкалою Harris Hip Score.

Література:

1. Климовицкий Р.В., Филиппенко В.А., Тяжелов А.А., Гончарова Л.Д., Стауде В.А. Дооперационная подготовка пациентов к эндопротезированию тазобедренного сустава // Травма. 2018. №2.

2. Колов Г.Б. Діагностика та лікування гнійних ускладнень після ендопротезування кульшового та колінного суглобів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / Г.Б. Колов. – К., 2008. – 19 с.

3. Філіпенко В.А. Результати лабораторних досліджень рідини з колінних та кульшових суглобів після ендопротезування для ранньої діагностики перипротезної інфекції / В. А. Філіпенко, О. П. Марущак, Ф. С. Леонтьєва, Д. В. Морозенко, Н. В. Кузнєцова // Травма. - 2019. - № 1, Т. 20. - С. 49–55.



4. Наночастицы серебра и золота в кремнеземных матрицах: синтез, свойства и применение / А.М. Еременко, Н.П. Смирнова, Ю.П. Муха, Г.Р. Яшан // Теор. эксперим. химия. – 2010. – Т. 46, № 2 – С. 67–86.

5. Садохин В.В. Управление физико-химическими свойствами наночастиц металлов в процессе получения коллоидных растворов методом ионно-плазменной диспергации / В.В. Садохин, О.Б. Логинова, Л.Д. Кистерская // Перспективы науки. - 2013. - № 11(50). - С. 104-107.

6. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* / A.R. Shahverdi, A. Fakhimi, H.R. Shahverdi, S. Minaian // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 3 (2). – P. 168-171.

7. Synergistic antibacterial effects of β -lactam antibiotic combined with silver nanoparticles / P. Li, J. Li, Ch. Wu et al. // Nanotechnology. – 2005. – Vol. 16 (9). – P. 1912-1917.

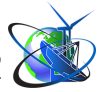
8. Медичне застосування наночастинок срібла: токсикологічний аспект / І.С. Чекман, А.О. Прискока, В.Ф. Бабій та ін. // Современные проблемы токсикологии. — 2010. — № 4. — С. 10—13.

9. Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities / C.N. Lok, C.M. Ho, R. Chen et al. // J. Biol. Inorg. Chem. – 2007. – Vol.12. – P. 527–534.

10. The bactericidal effect of silver nanoparticles / J.R. Morones, J.L. Elechiguerra, A. Camacho et al. // Nanotechnology. - 2005. – Vol. 16. – P. 2346–2353.

11. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: useful development or a cause for concern? / I. Chopra // J. Antimicrob. Chem. – 2007. – Vol. 59. – P. 587-590.

12. Васильчишин Я.М., Васюк В.Л., Білик С.В. Пристрій для тимчасового реєндопротезування проксимальної частини стегнової кістки. Деклараційний патент України на корисну модель №25286 від 27.09.2010. Промислова власність. – Бюл.№18. – 2010.



Abstract. The purpose of the work is to develop and implement an innovative technology to improve the results of treatment of deep periprosthetic infection of the hip joint. This method of treatment consists in increasing the effectiveness of two-stage revision arthroplasty by adding AGP H1080-1 silver nanoparticles to the composition of the temporary articulating cement-antibiotic spacer, which improves the bactericidal effect on the focus of periprosthetic infection. The analysis of long-term results of two-stage revision hip arthroplasty in 49 patients (94.2%) showed that the use of the developed technology of intraoperative production of a temporary cement-antibiotic articulating spacer with the addition of silver powder AGP H1080-1 in 8 patients made it possible to achieve eradication of infection and obtain good functional results of PPI treatment in 44 (89.8%) cases. Their average score was 87.18 ± 6.44 points on the Harris Hip Score scale.

Key words: silver nanoparticles, periprosthetic infection, revision hip arthroplasty, hip joint, cement-antibiotic spacers.