Научная статья
УДК 616-74:615.463
https://doi.org/10.17816/2311-2905-17665

Экспериментальное обоснование комбинаций антимикробных препаратов для импрегнации костного цемента

С.А. Божкова [1], М.Ш. Гаджимагомедов [1], Е.М. Гордина [1], А.П. Антипов [1], Г.В. Ваганов [2], В.Е. Юдин [2]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия*

[2] *Филиал ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова национального исследовательского центра "Курчатовский институт" — Институт высокомолекулярных соединений», г. Санкт-Петербург, Россия*

Реферат

Актульность. Имплантация антимикробного спейсера широко применяется в комплексном лечении перипротезной инфекции (ППИ). Чаще всего костный цемент дополнительно импрегнируют ванкомицином, который активен только в отношении грамположительных бактерий. Однако во всем мире отмечается рост резистентности грамотрицательных бактерий к большинству антибиотиков, что требует разработки новых подходов для преодоления этой устойчивости, в том числе в случае применения локальной антибактериальной терапии.

Цель исследования — определить длительность антимикробной активности и прочностные свойства образцов гентамицин-содержащего костного цемента, дополнительно импрегнированных комбинациями высокодисперсного серебра (ВД-Ag) с различными антибиотиками.

Материал и методы. Контрольные образцы были изготовлены из коммерческого костного цемента на основе полиметилметакрилата DePuy CMW 3 Gentamicin (DePuy Synthes), содержащего 4,22% гентамицина. Дополнительно были изготовлены и протестированы 6 опытных образцов с добавлением разных комбинаций антибактериальных препаратов. Антимикробную активность (АМА) оценивали в отношении *S. aureus* (MSSA, MRSA), *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*. Прочностные свойства наиболее эффективных образцов оценивали в сравнении с контрольными образцами. Статистический анализ проводили средствами программной системы Past 4.

Результаты. Контрольные образцы из официнального костного цемента продемонстрировали наименьшую продолжительность активности в отношении MSSA (7 дней) и не проявляли активность в отношении MRSA и грамотрицательных бактерий. Добавление 10 масс.% фосфомицина и ВД-Ag в костный цемент (КЦ 1) увеличило продолжительность АМА в отношении MSSA, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* в три раза. Добавление к КЦ1 5 масс.% ванкомицина (КЦ 2) продлило АМА образцов в отношении грамотрицательных бактерий до 14–16 сут., стафилококков — до 4 нед. Наибольшей активностью в отношении грамотрицательных бактерий обладали образцы с ВД-Ag и 10 масс.% азтреонама (КЦ 5 и КЦ 6), прочностные характеристики которых значимо не отличались от контрольных образцов.

Заключение. Комбинации, содержащие ВД-Ag, ванкомицин, фосфомицин и азтреонам, показали длительную антимикробную активность. Это может улучшить результаты санирующего этапа двухэтапного лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава, что делает их перспективными для клинического применения.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, антимикробный спейсер, высокодисперсное серебро, импрегнация костного цемента.

Для цитирования: Божкова С.А., Гаджимагомедов М.Ш., Гордина Е.М., Антипов А.П., Ваганов Г.В., Юдин В.А. Экспериментальное обоснование комбинаций антимикробных препаратов для импрегнации костного цемента. *Травматология и ортопедия России*. 2025;31(1):76-84. https://doi.org/10.17816/2311-2905-17665.

Гаджимагомедов Магомед Шамильевич; e-mail: orthopedist8805@yandex.ru

Рукопись получена: 23.01.2025. Рукопись одобрена: 18.02.2025. Статья опубликована онлайн: 24.02.2025.

© Божкова С.А., Гаджимагомедов М.Ш., Гордина Е.М., Антипов А.П., Ваганов Г.В., Юдин В.А., 2025

Original article
https://doi.org/10.17816/2311-2905-17665

CC BY

Experimental Validation of Antimicrobial Drug Combinations for Bone Cement Impregnation

Svetlana A. Bozhkova [1], Magomed Sh. Gadzhimagomedov [1], Ekaterina M. Gordina [1], Alexander P. Antipov [1], Gleb V. Vaganov [2], Vladimir E. Yudin [2]

[1] *Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia*
[2] *Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", St. Petersburg, Russia*

Abstract

Background. The implantation of an antimicrobial spacer is widely used in the comprehensive treatment of periprosthetic joint infection (PJI). Most commonly, bone cement is additionally impregnated with vancomycin, which is active only against Gram-positive bacteria. However, there is a global increase in Gram-negative bacterial resistance to most antibiotics, necessitating the development of new approaches to overcome this resistance, including in the context of local antibacterial therapy.

The aim of the study was to determine the duration of antimicrobial activity and the mechanical properties of gentamicin-containing bone cement samples additionally impregnated with the combinations of highly dispersed silver (HD-Ag) and various antibiotics.

Methods. Control samples were prepared using the commercial polymethylmethacrylate-based bone cement DePuy CMW 3 Gentamicin (DePuy Synthes), which contains 4.22% gentamicin. Additionally, six experimental samples with different combinations of antimicrobial agents were prepared and tested. Antimicrobial activity (AMA) was assessed against *S. aureus* (MSSA, MRSA), *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa*. The mechanical properties of the most effective samples were evaluated in comparison with the control samples. Statistical analysis was performed using the Past 4 software system.

Results. The control samples of commercial bone cement demonstrated the shortest duration of activity against MSSA (7 days) and showed no activity against MRSA or Gram-negative bacteria. The addition of 10 wt% fosfomycin and HD-Ag to the bone cement (BC 1) tripled the AMA duration against MSSA, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa*. The addition of 5 wt% vancomycin to BC 1 (BC 2) extended the AMA duration against Gram-negative bacteria to 14-16 days and against *Staphylococcus* spp. to 4 weeks. The highest activity against Gram-negative bacteria was observed in samples containing HD-Ag and 10 wt% aztreonam (BC 5 and BC 6), whose mechanical properties did not significantly differ from the control samples.

Conclusion. Combinations containing HD-Ag, vancomycin, fosfomycin, and aztreonam demonstrated prolonged antimicrobial activity. This may improve the effectiveness of the debridement stage in two-stage revision arthroplasty for hip periprosthetic joint infection, making these combinations promising for clinical application.

Keywords: periprosthetic joint infection, antimicrobial spacer, highly dispersed silver, bone cement impregnation.

Cite as: Bozhkova S.A., Gadzhimagomedov M.Sh., Gordina E.M., Antipov A.P., Vaganov G.V., Yudin V.E. Experimental Validation of Antimicrobial Drug Combinations for Bone Cement Impregnation. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2025;31(1):76-84. (In Russian). https://doi.org/10.17816/2311-2905-17665.

✉ *Magomed Sh. Gadzhimagomedov*; e-mail: orthopedist8805@yandex.ru

Submitted: 23.01.2025. Accepted: 18.02.2025. Published online: 24.02.2025.

© Bozhkova S.A., Gadzhimagomedov M.Sh., Gordina E.M., Antipov A.P., Vaganov G.V., Yudin V.E., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Перипротезная инфекция (ППИ) остается одним из самых актуальных и тяжело поддающихся лечению осложнений эндопротезирования. Согласно данным литературы, риски возникновения ППИ суставов достигают 2% после первичного эндопротезирования, несмотря на совершенствование хирургической тактики и использование различных методов лечения [1, 2, 3].

Двухэтапное ревизионное эндопротезирование является операцией выбора в большинстве случаев лечения пациентов с хронической ППИ тазобедренного сустава [4]. Основным преимуществом данного метода является установка антимикробного спейсера, импрегнированного различными антибактериальными препаратами, для создания локального депо антибиотика на первом этапе лечения. Для изготовления антимикробного спейсера применяют костный цемент на основе полиметилметакрилата (ПММА), который смешивают с антимикробными препаратами, в том числе исходно импрегнированный гентамицином [5, 6, 7]. Наиболее распространенными возбудителями ППИ являются грамположительные бактерии, особенно *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [8]. ППИ, вызванная грамотрицательными возбудителями, считается наболее трудной для лечения [9, 10]. Основной причиной этого является высокая резистентность патогенов к антимикробным препаратам [11]. Антимикробная активность официнального гентамицин-содержащего костного цемента (КЦ) без дополнительной импрегнации антибактериальными препаратами сохраняется только в течение первых суток, и фактически такой цемент неэффективен против грамотрицательных возбудителей [12, 13]. Наиболее часто используемым препаратом для добавления в КЦ при изготовлении антимикробных спейсеров является ванкомицин [14]. Однако данный антибиотик является препаратом узкого спектра действия, эффективным только против грамположительных возбудителей. Когда в этиологии ППИ участвуют грамотрицательные бактерии, а это около 10–17% случаев [4, 15], локальная терапия не эффективна. Необходимо учитывать, что в последние годы во всем мире отмечается рост числа штаммов грамотрицательных бактерий резистентных к большинству антибиотиков, что требует разработки новых подходов для преодоления этой устойчивости, в том числе в случае применения локальной антибактериальной терапии [16].

Проблема короткой активности спейсеров из костного цемента, несмотря на дополнительную импрегнацию антибиотиками, широко освещается в научной литературе. Известно, что элюция добавленного в спейсер антибиотика в инфекционный очаг в эффективных концентрациях продолжается не более 3 сут. после его имплантации [17]. Однако R. Gálvez-López с соавторами отмечают продленную до 30 сут. антимикробную активность костного цемента при его импрегнации комбинацией гентамицина с ванкомицином и моксифлоксацином [18]. В этом же исследовании установлено снижение уже с 4-х сут. элюции меропенема и эртапенема, которые характеризуются высокой антимикробной активностью в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Исследование R. Krassnig с соавторами показало, что добавление ионов серебра в костный цемент без дополнительной импрегнации антибиотиками демонстрирует антимикробную активность образцов в течение 9 нед. [19]. Также ранее в нашем исследовании *in vitro* было установлено, что добавление высокодисперсного серебра (ВД-Ag) в КЦ при формировании спейсера с ванкомицином приводит к существенной пролонгации (до 34 сут.) его антимикробной активности, что эффективно препятствует формированию микробных биопленок на его поверхности в течение всего срока выделения антибиотика [20]. Полученные результаты позволили предположить, что ВД-Ag в комбинации с препаратами, активными в отношении широкого спектра возбудителей, также позволит увеличить период активности образцов костного цемента, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования — определить длительность антимикробной активности и прочностные свойства образцов гентамицин-содержащего костного цемента, дополнительно импрегнированных комбинациями ВД-Ag с различными антибиотиками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изготовление образцов. Образцы были изготовлены из коммерческого костного цемента на основе ПММА DePuy CMW 3 Gentamicin (DePuy Synthes), содержащего 4,22% гентамицина. Образцы были получены путем смешивания 40 г сухого вещества с различными комбинациями антимикробных препаратов: ванкомицином (Красфарма, Россия), азтреонамом (Рузфарма, Россия), повиарголом (Технолог, Россия), меропенемом (Красфарма, Россия), фосфомицином (Красфарма, Россия). В эксперимент всего было включено 7 различных составов антимикробных компонентов (табл. 1). Полученную сухую смесь перемешивали с необходимым количеством метилметакрилата и формировали образцы.

Таблица 1

Состав образцов костного цемента

	КЦ с гентамицином	Ванкомицин	Фосфомицин	Меропенем	Азтреонам	ВД-Ag
К	+					
КЦ1	+		10 масс.%			10 масс.%
КЦ2	+	10 масс.%	2,5 масс.%			10 масс.%
КЦ3	+	5 масс.%		5 масс.%		10 масс.%
КЦ4	+			10 масс.%		10 масс.%
КЦ5	+				10 масс.%	10 масс.%
КЦ6	+	5 масс.%			10 масс.%	10 масс.%

Масс.% — массовая доля в процентах.

Оценка антимикробной активности. Для определения длительности антимикробной активности (АМА) в отношении эталонных штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий готовили стандартные бусины диаметром 9 мм и весом 0,4 г. Оценку длительности АМА тестируемых образцов проводили аналогично нашему раннему исследованию [21].

Оценка прочности. В филиале ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” — Институт высокомолекулярных соединений» оценивали способность костного цемента противостоять нагрузкам и действию внешних сил, которую согласно ГОСТ ISO 5833-2011 определяли следующими характеристиками: прочностью при растяжении, изгибе и сжатии в мегапаскалях (МПа) [22].

Образцы для испытаний на растяжение, сжатие и изгиб готовили с помощью форм из металла, обработанных тонким слоем антиадгезионной смазки на основе кремнийорганических смол для препятствования прилипания полимеризованного материала к форме. Заготовки извлекали и нарезали в соответствии с методом испытания:

– для испытания на изгиб — образцы с размерами рабочей части 30 мм, шириной ~5 мм и толщиной ~3 мм;

– для испытания на растяжение — лопатки размерами рабочей части 25 мм, шириной ~4 мм и толщиной ~2 мм;

– для испытания на сжатие — образцы в форме цилиндров с высотой рабочей части ~10 мм, диаметром ~8,5 мм.

Исследование деформационно-прочностных свойств готовых образцов на растяжение, изгиб (с использованием зажимов для трехточечного изгиба) и сжатие (с использованием зажимов для сжатия) выполняли при комнатной температуре на разрывной машине 1958У-10-1 (Россия).

Статистический анализ

Регистрацию, систематизацию первичных данных и визуализацию полученных результатов выполняли в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводили средствами программной системы Past 4. Проверка на нормальность распределения количественных показателей графическим методом показала, что результаты, полученные при определении прочности образцов, соответствовали нормальному распределению. Для описания признака использовали его среднее значение и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Сопоставление количественных признаков между группами образцов выполняли с применением *T*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение АМА образцов костного цемента показало, что контрольные образцы из официнального гентамицин-содержащего костного цемента характеризовались наименьшей продолжительностью в отношении MSSA (7 дней) и отсутствием активности в отношении MRSA. Добавление в образцы по 10 масс.% фосфомицина и Вд-Ag (КЦ 1) увеличило продолжительность АМА в отношении MSSA, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* в 3 раза. Действие на MRSA данной композиции было незначительным — только 2 сут. Последующее добавление к данной композиции 5 масс.% ванкомицина (КЦ 2) привело к сохранению АМА в отношении тестируемых грамотрицательных бактерий до 14–16 сут., а в отношении обоих штаммов стафилококков — до 4 нед.

Добавление в костный цемент с Вд-Ag меропенема с целью получить комбинацию, активную в большей степени в отношении грамотрицательных патогенов, не привело к продлению активности образцов, превышающей образец КЦ 2.

Причем увеличение добавленной дозы меропенема в 2 раза с 5 масс.% (КЦ 3) до 10 масс.% (КЦ 4) также не привело к существенному продлению АМА в отношении стафилококков и *P. aeruginosa*. Только в отношении *K. pneumoniae* длительность активности увеличилась с 15 до 25 сут.

Образцы костного цемента с ВД-Ag и 10 масс.% азтреонама (КЦ 5 и КЦ 6) сохраняли свою активность в отношении *K. pneumoniae* более 280 сут., при этом их активность в отношении *P. aeruginosa* регистрировалась в течение 2 нед. Установлено, что добавление к комбинации 5 масс.% ванкомицина (КЦ 6) привело к продлению активности образцов в отношении стафилококков до 10 сут., в то время как образец КЦ 5 подавлял рост MSSA 7 сут. и не действовал на MRSA.

Таким образом, наиболее активными антибиотиками для импрегнации КЦ с ВД-Ag были комбинации: 1) ванкомицин (10 масс.%) с фосфомицином (2,5 масс.%) с активностью образцов КЦ в течение 4 нед. в отношении стафилококков и 2 нед. — грамотрицательных патогенов; 2) ванкомицин (5 масс.%) и азтреонам (10 масс.%) с активностью в отношении *K. pneumoniae* более 280 сут., *P. aeruginosa* — в течение 2 нед., стафилококков — 10 сут. Указанные образцы были включены в дальнейшее исследование прочности (рис. 1).

Изучение деформационно-прочностных свойств показало, что предел прочности образцов снижался при дополнительной импрегнации КЦ антибактериальными препаратами вне зависимости от их природы и количества (рис. 2). Статистически значимых различий между образцами, включая контрольные образцы из официнального гентамицин-содержащего цемента, при испытании на сжатие и изгиб не получено (p>0,05). При испытании на растяжение отмечалось выраженное снижение прочностных свойств образцов КЦ 5 и КЦ 6, дополнительно импрегнированных комбинациями антимикробных средств, в сравнении с контрольными образцами, которое составило соответственно 45,8% (p<0,005) и 53,3% (p<0,005).

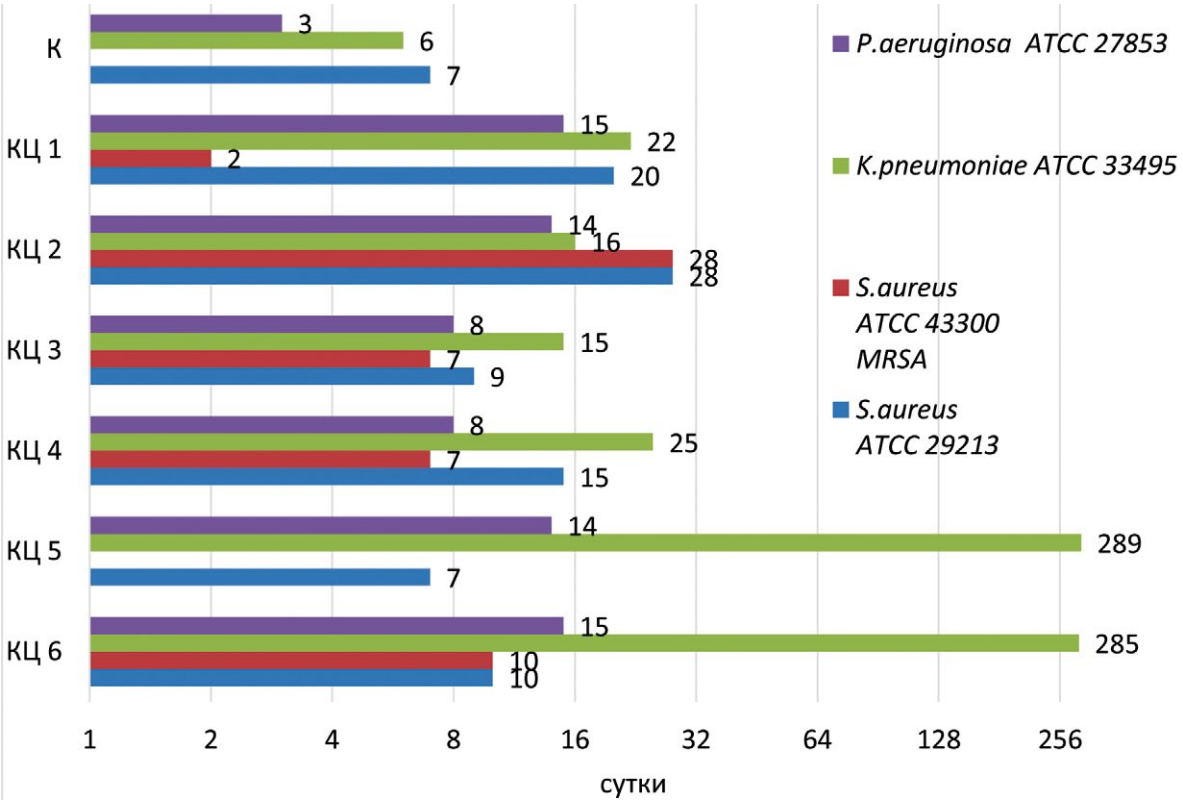

Рис. 1. Длительность антимикробной активности образцов костного цемента в отношении тестируемых эталонных штаммов бактерий

Figure 1. Duration of antimicrobial activity of bone cement samples against reference bacterial strains

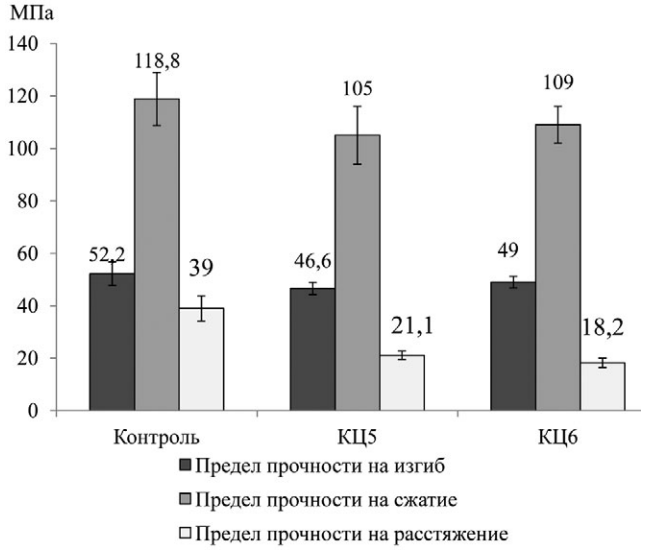

Рис. 2. Результаты изучения механических свойств образцов костного цемента

Figure 2. Mechanical properties of bone cement samples

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что дополнительная импрегнация костного цемента различными антибактериальными препаратами не только определяет различную продолжительность его антимикробной активности, но и влияет на его прочностные свойства [22, 23]. Добавление двух и более антибактериальных препаратов при замешивании костного цемента не только расширяет спектр активности антимикробного спейсера, но и может привести к пролонгации высвобождения препаратов [24]. При выполнении санирующего этапа двухэтапного лечения ППИ чаще всего используют спейсер на основе гентамицин-содержащего цемента с добавлением ванкомицина [25]. Гентамицин, несмотря на широкий спектр активности, малоэффективен в отношении MRSA и грамотрицательных бактерий [26]. Эти факты подтвердились в нашем исследовании, когда контрольные образцы из гентамицин-содержащего костного цемента не обладали активностью в отношении MRSA и подавляли рост грамотрицательных бактерий не более 6 сут. Ванкомицин является препаратом узкого спектра действия, который эффективен только в отношении грамположительных возбудителей. Однако его добавление, по-видимому, увеличивает пористость костного цемента, за счет чего способствует большей элюции антибиотиков, в том числе и гентамицина, и, следовательно, более длительной активности образцов КЦ 1 в отношении тестируемых штаммов, что также было показано нами ранее [12]. Также J.R. Brooks с соавторами показали, что образцы костного цемента с добавлением ванкомицина и другого препарата из группы аминогликозидов — тобрамицина, препятствовали формированию биопленок *P. aeruginosa* в течение 5 сут. [27].

Проведенное исследование показало, что сочетание ВД-Ag с различными антимикробными препаратами способно изменять антимикробную активность образцов в отношении различных бактерий. Установлено, что наиболее эффективными для импрегнации КЦ были комбинации ВД-Ag с ванкомицином (10 масс.%) и фосфомицином (2,5 масс.%) (КЦ 2), а также с ванкомицином (5 масс.%) и азтреонамом (10 масс.%) (КЦ 6). Образцы КЦ 2 продемонстрировали большую активность в отношении стафилококков (4 нед.) и меньшую для грамотрицательных патогенов (2 нед.). Образцы КЦ 6 характеризовались выраженной длительной антимикробной активностью в отношении *K. pneumoniae* (>280 сут.), *P. aeruginosa* (2 нед.) и были чуть менее активны против стафилококков (10 сут.). Полученные нами результаты *in vitro* исследования эффективности применения азтреонама для импрегнации костного цемента согласуются с данными исследования P.H. Hsieh с соавторами, которые анализировали концентрацию азтреонама в суставной жидкости у 46 пациентов с ППИ после установки антимикробного спейсера. Авторы показали, что концентрация азтреонама превышала минимальную ингибирующую концентрацию в течение 100 сут. и более после установки антимикробного спейсера [28].

В исследовании *in vitro* V. Yuenyongviwat с соавторами выявили, что длительность антимикробной активности костного цемента с фосфомицином в отношении MRSA составляет не более 3 сут. [29]. В нашем более раннем исследовании *in vitro* была показана длительная антимикробная активность образцов КЦ, содержащих 20 масс.% фосфомицина в отношении MSSA и *K. pneumoniae* (соответственно 28 и 17 сут.) и только 5 сут. – в отношении MRSA [12]. Полученные в эксперименте данные подтвердились клинико-экономической эффективностью применения фосфомицина в сравнении с ванкомицином для импрегнации спейсеров при лечении полимикробной ППИ [30]. Установленная в ходе настоящего исследования длительная (до 28 сут.) антимикробная активность образцов КЦ 2 с фосфомицином в отношении MSSA и MRSA, по-видимому, обусловлена его комбинацией с ванкомицином и ВД-Ag, что повышает пористость самого материала и обеспечивает элюцию дополнительного количества антимикробных препаратов. Полученные результаты подтверждают эффективность выбранных комбинаций антимикробных препаратов, что позволяет рассматривать их как дополнительную лечебную опцию в комбинированном лечении пациентов с ППИ, особенно при полимикробной инфекции.

Согласно ГОСТ ISO 5833-2011 акрилцементы должны соответствовать ряду требований по остаточной деформации и полимеризации: прочности при изгибе (не менее 50 МПа), модулю упругости при изгибе (не менее 1800 МПа) и прочности при сжатии (не менее 70 МПа). Сравнивая данные, полученные в результате испытания контрольных образцов со значениями ГОСТ, можно сказать о том, что они соответствуют требованиям стандарта в отношении средних значений прочности при изгибе — 52,2 МПа (95% ДИ 47,7–56,7) и прочности при сжатии — 118,8 МПа (95% ДИ 108,7–128,9). Пределы прочности образцов с дополнительными антибактериальными препаратами в составе были несколько ниже значений стандарта по прочности при изгибе и составили для образцов КЦ 5 и КЦ 6 46,6 (95% ДИ 43,3–48,9) и 49 МПа (95% ДИ 46,8–51,2) соответственно, но значимых различий между анализируемыми показателями в сравнении с контрольными образцами получено не было. Наши результаты согласуются с данными экспериментального исследования А.В. Дигтяр с соавторами, которые показали, что содержание 20 масс.% антибиотика в костном цементе значимо не снижает предел прочности костного цемента ниже установленного ГОСТ и составляет 119,7 МПа (95% ДИ 112,1–127,3), однако при добавлении 25 масс.% антибиотика предел прочности снижается более чем в 2 раза и не соответствует установленным стандартам ГОСТ [31]. Также J.W. Kwong с соавторами показали, что, несмотря на длительную антимикробную активность, добавление 15 масс.% ванкомицина в костный цемент снижает его деформационно-прочностные свойства при тестировании на сжатие и изгиб [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что антимикробный спейсер является временной конструкцией и основными его функциями являются заполнение полости сустава и локальная антибактериальная терапия, результаты исследования позволяют считать перспективным использование гентамицин-содержащего костного цемента с добавлением ВД-Ag, ванкомицина, фосфомицина или азтреонама для формирования антимикробного спейсера. Длительная антимикробная активность без существенного ухудшения прочностных характеристик цемента позволяет эффективно применять исследованные комбинации при лечении перипротезных инфекций, вызванных как грамотрицательными микроорганизмами, так и микробными ассоциациями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заявленный вклад авторов

Божкова С.А. — концепция и дизайн исследования, интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста рукописи.

Гаджимагомедов М.Ш. — сбор, анализ, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста рукописи.

Гордина Е.М. — проведение бактериологических исследований, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста рукописи.

Антипов А.П. — проведение эксперимента, сбор и анализ данных, написание текста рукописи.

Ваганов Г.В. — проведение эксперимента, написание текста рукописи.

Юдин В.А. — проведение эксперимента, написание текста рукописи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (регистрационный номер 056-00030-24).

Возможный конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

DISCLAIMERS

Author contribution

Bozhkova S.A. — study concept and design, data analysis and interpretation, drafting and editing the manuscript.

Gadzhimagomedov M.Sh. — data acquisition analysis and interpretation, statistical data processing, drafting the manuscript.

Gordina E.M. — conducting bacteriological studies, statistical data processing, drafting and editing the manuscript.

Antipov A.P. — conducting the experiment, data acquisition, analysis and interpretation, drafting the manuscript.

Vaganov G.V. — conducting the experiment, drafting the manuscript.

Yudin V.E. — conducting the experiment, drafting the manuscript.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

Funding source. This work was supported by the Russian state-funded project for Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (No 125012300671-8).

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. Not required.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Kurtz S.M., Lau E.C., Son M.S., Chang E.T., Zimmerli W., Parvizi J. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty.* 2018;33(10):3238-3245. doi: 10.1016/j.arth.2018.05.042.
2. McMaster Arthroplasty Collaborative (MAC). Incidence and Predictors of Prosthetic Joint Infection Following Primary Total Knee Arthroplasty: A 15-Year Population-Based Cohort Study. *J Arthroplasty.* 2022;37(2):367-372.e1. doi: 10.1016/j.arth.2021.10.006.
3. Premkumar A., Kolin D.A., Farley K.X., Wilson J.M., McLawhorn A.S., Cross M.B. et al. Projected Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection of the Hip and Knee in the United States. *J Arthroplasty*. 2021;36(5): 1484-1489.e3. doi: 10.1016/j.arth.2020.12.005.
4. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2016; 22(1):33-45. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
   Winkler T., Trampuz A., Renz N., Perka C., Bozhkova S.A. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip periprosthetic infection. *Traumatology and Orthopedics*. 2016;22(1):33-35. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
5. Buchholz H.W., Engelbrecht H. Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins. *Chirurg*. 1970;41(11):511-515.
6. Durbhakula S.M., Czajka J., Fuchs M.D., Uhl R.L. Spacer endoprosthesis for the treatment of infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2004;19(6):760-767. doi: 10.1016/j.arth.2004.02.037.
7. Joseph T.N., Chen A.L., Di Cesare P.E. Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2003;11(1):38-47. doi: 10.5435/00124635-200301000-00006.
8. Tande A.J., Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):302-345. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
9. Rodríguez-Pardo D., Pigrau C., Lora-Tamayo J., Soriano A., del Toro M.D., Cobo J. et al. Gram-negative Prosthetic Joint Infection: Outcome of a Debridement, Antibiotics and Implant Retention Approach. A Large Multicentre Study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):O911-O919. doi: 10.1111/1469-0691.12649.
10. Hsieh P.H., Lee M.S., Hsu K.Y., Chang Y.H., Shih H.N., Ueng S.W. Gram-negative Prosthetic Joint Infections: Risk Factors and Outcome of Treatment. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1036-1043. doi: 10.1086/605593.
11. Zmistowski B., Fedorka C.J., Sheehan E., Deirmengian G., Austin M.S., Parvizi J. Prosthetic Joint Infection Caused by Gram-negative Organisms. *J Arthroplast.* 2011; 26(6 Suppl):104-108. doi: 10.1016/j.arth.2011.03.044.
12. Конев В.А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., Афанасьев А.В, Румакин В.П., Полякова Е.М. и др. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита. *Травматология и ортопедия России.* 2016;22(2):43-56. doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-43-56.
   Konev V.A., Bozhkova S.A., Netylko G.I., Afanasiev A.V., Rumakin V.P., Polyakova E.M. et al. Results of the fosfomycin application for the impregnation of bone replacement materials in the treatment of chronic osteomyelitis. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2016:22(2);43-56. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2016-0-2-43-56.
13. Al Thaher Y., Yang L., Jones S.A., Perni S., Prokopovich P. LbL-assembled gentamicin delivery system for PMMA bone cements to prolong antimicrobial activity. *PLoS One.* 2018;13(12):e0207753. doi: 10.1371/journal.pone.0207753.
14. Lunz A., Omlor G.W., Schmidt G., Moradi B., Lehner B., Streit M.R. Quality of life, infection control, and complication rates using a novel custom-made articulating hip spacer during two-stage revision for periprosthetic joint infection. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022;142(12):4041-4054. doi: 10.1007/s00402-021-04274-4.
15. Martínez-Pastor J.C., Muñoz-Mahamud E., Vilchez F., García-Ramiro S., Bori G., Sierra J. et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(11):4772-4777. doi: 10.1128/AAC.00188-09.
16. Tarabichi S., Goh G.S., Zanna L., Qadiri Q.S., Baker C.M., Gehrke T. et al. Time to Positivity of Cultures Obtained for Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2023;105(2):107-112. doi: 10.2106/JBJS.22.00766.
17. Gasparini G., De Gori M., Calonego G., Della Bora T., Caroleo B., Galasso O. Drug elution from high-dose antibiotic-loaded acrylic cement: a comparative, in vitro study. *Orthopedics*. 2014;37(11):e999-1005. doi: 10.3928/01477447-20141023-57.
18. Gálvez-López R., Peña-Monje A., Antelo-Lorenzo R., Guardia-Olmedo J., Moliz J., Hernández-Quero J. et al. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(1):70-74. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.014.
19. Krassnig R., Hohenberger G., Schwarz A., Goessler W., Feierl G., Wildburger R. et al. In vitro testing of silver-containing spacer in periprosthetic infection management. *Sci Rep.* 2021;11(1):17261. doi: 10.1038/s41598-021-96811-9.
20. Божкова С.А., Гордина Е.М., Марков М.А., Афанасьев А.В., Артюх В.А., Малафеев К.В. и др. Влияние комбинации ванкомицина с препаратом серебра на длительность антимикробной активности костного цемента и формирование биопленки штаммом MRSA. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(2):54-64. doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64 2021.
   Bozhkova S.A., Gordina E.M., Markov M.A., Afanasyev A.V., Artyukh V.A., Malafeev K.V. et al. The Effect of Vancomycin and Silver Combination on the Duration of Antibacterial Activity of Bone Cement and Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Biofilm Formation. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2021;27(2):54-64. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2021-27-2-54-64 2021.
21. Божкова С.А., Полякова Е.М., Афанасьев А.В., Лабутин Д.В., Ваганов Г.В., Юдин В.Е. Фосфомицин — возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016:18(2): 104-112.

Bozhkova S.A., Polyakova E.M., Afanasiev A.V., Labutin D.V., Vaganov G.V., Yudin V.E. Potential for the Use of Fosfomycin in the Topical Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2016:18(2):104-112.
22. Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4657874. doi: 10.1155/2017/4657874.
23. Bitsch R.G., Kretzer J.P., Vogt S., Büchner H., Thomsen M.N., Lehner B. Increased antibiotic release and equivalent biomechanics of a spacer cement without hard radio contrast agents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015;83(2):203-209. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.019.
24. Sanz-Ruiz P., Villanueva-Martinez M., Berberich C. Benefit and risks of antibiotic-loaded bone cements. In: Management of Periprosthetic Joint Infection. Ed. Kuhn D. Heidelberg: Springer-Verlag; 2018. P. 217-218.
25. Парвизи Д., Герке Т. Материалы второй международной согласительной конференции по скелетно-мышечной инфекции. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена. 2019. С. 320.
Parvizi J., Gehrke T. Proceedings of the second international consensus meeting on musculoskeletal infection. St. Petersburg : RNIITO im. R.R. Vredena. 2019. 314 p. (In Russian).
26. Rodriguez J., Perez Alamino L., Garabano G., Taleb J.P., Del Sel H., Pesciallo C. Two-Stage Treatment of Chronic Periprosthetic Knee Infections With the Use of Gentamicin-Articulated Spacers: Success Rate and Predictors of Failure at the Minimum Seven-Year Follow-Up. *Arthroplast Today*. 2023;23:101177. doi: 10.1016/j.artd.2023.101177.
27. Brooks J.R., Dusane D.H., Moore K., Gupta T., Delury C., Aiken S.S. et al. Pseudomonas aeruginosa biofilm killing beyond the spacer by antibiotic-loaded calcium sulfate beads: an in vitro study. *J Bone Joint Infect.* 2021;6(5): 119-129. doi: 10.5194/jbji-6-119-2021.
28. Hsieh P.H., Chang Y.H., Chen S.H., Ueng S.W., Shih C.H. High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days. *J Orthop Res*. 2006;24(8):1615-1621. doi: 10.1002/jor.20214.
29. Yuenyongviwat V., Ingviya N., Pathaburee P., Tangtrakulwanich B. Inhibitory effects of vancomycin and fosfomycin on methicillin-resistant Staphylococcus aureus from antibiotic-impregnated articulating cement spacers. *Bone Joint Res.* 2017;6(3):132-136. doi: 10.1302/2046-3758.63.2000639.
30. Божкова С.А., Касимова А.Р., Борисов А.М., Артюх В.А., Ливенцов В.Н. Клинико-экономическая эффективность использования Фосфомицина и Ванкомицина для импрегнации спейсеров при хирургическом лечении пациентов с перипротезной инфекцией. *Забайкальский медицинский вестник.* 2017;(2):122-131. doi: 10.52485/19986173_2017_2_122.
Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Borisov A.M., Artyukh V.A., Liventsov V.N. Clinical and economic effectiveness of using Fosfomycin and Vancomycin for spacer impregnation in the surgical treatment of patients with periprosthetic infection. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2017;(2):122-131. (In Russian). doi: 10.52485/19986173_2017_2_122.
31. Дигтяр А.В., Карпинский М.Ю., Карпинская Е.Д. Экспериментальное исследование прочности костного цемента в зависимости от содержания антибиотика. *Травма*. 2019;20(1):79-83. doi: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158674.
Digtiar A.V., Karpinsky M.Yu., Karpinska O.D. Experimental study of the strength of bone cement depending on the antibiotic content. *Trauma*. 2019;20(1):79-83. (In Ukrainian). doi: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158674.
32. Kwong J.W., Abramowicz M., Kühn K.D., Foelsch C., Hansen E.N. High and Low Dosage of Vancomycin in Polymethylmethacrylate Cements: Efficacy and Mechanical Properties. *Antibiotics (Basel).* 2024;13(9):818. doi: 10.3390/antibiotics13090818.

Сведения об авторах

✉ *Гаджимагомедов Магомед Шамильевич*
Адрес: Россия, 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8
https://orcid.org/0009-0001-6113-0277
e-mail: orthopedist8805@yandex.ru

Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук, профессор
http://orcid.org/0000-0002-2083-2424
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Гордина Екатерина Михайловна — канд. мед. наук
http://orcid.org/0000-0003-2326-7413
e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Антипов Александр Павлович
https://orcid.org/0000-0002-9004-5952
e-mail: a-p-antipov@ya.ru

Ваганов Глеб Вячеславович — канд. техн. наук
https://orcid.org/0000-0002-0210-7456
e-mail: glebvaganov@mail.ru

Юдин Владимир Евгеньевич – д-р физ.-мат. наук
http://orcid.org/0000-0002-5517-4767
e-mail: yudinve@gmail.com

Authors' information

✉ *Magomed Sh. Gadzhimagomedov*
Address: 8, Akademika Baykova st., St. Petersburg, 195427, Russia
https://orcid.org/0009-0001-6113-0277
e-mail: orthopedist8805@yandex.ru

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), Professor
http://orcid.org/0000-0002-2083-2424
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Ekaterina M. Gordina — Cand. Sci. (Med.)
http://orcid.org/0000-0003-2326-7413
e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Alexander P. Antipov
https://orcid.org/0000-0002-9004-5952
e-mail: a-p-antipov@ya.ru

Gleb V. Vaganov — Cand. Sci. (Tech.)
https://orcid.org/0000-0002-0210-7456
e-mail: glebvaganov@mail.ru

Vladimir E. Yudin — Dr. (Phys.-Math.)
http://orcid.org/0000-0002-5517-4767
e-mail: yudinve@gmail.com