



## Применение антимикробных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью, в составе костного цемента

Е. О. ПЕРЕЦМАНАС, И. А. ГЕРАСИМОВ, В. С. ЗУБИКОВ, И. В. ЕСИН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре проведен анализ публикаций, посвященных экспериментальным исследованиям использования антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью в составе костного цемента.

Представлена информация о перспективах использования антимикробных препаратов в составе костного цемента при лечении инфекционных заболеваний суставов.

*Ключевые слова:* туберкулез костей, противотуберкулезные препараты, костный цемент, спейсеры

**Для цитирования:** Перецманас Е. О., Герасимов И. А., Зубиков В. С., Есин И. В. Применение антимикробных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью, в составе костного цемента // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 9. – С. 53-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-53-58>

## Antimicrobial Agents with Anti-tuberculosis Activity Added to Bone Cement

E. O. PERETSMANAS, I. A. GERASIMOV, V. S. ZUBIKOV, I. V. ESIN

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review analyzes publications devoted to experimental studies of antimicrobial agents with anti-tuberculosis activity added to bone cement.

It presents information about the prospects of using antimicrobial agents in bone cement for treatment of infectious joint diseases.

*Key words:* bone tuberculosis, anti-tuberculosis drugs, bone cement, spacers

**For citations:** Peretsmanas E.O., Gerasimov I.A., Zubikov V.S., Esin I.V. Antimicrobial agents with anti-tuberculosis activity added to bone cement. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 9, P. 53-58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-53-58>

### Для корреспонденции:

Перецманас Евгений Оркович  
E-mail: [peretsmanas58@mail.ru](mailto:peretsmanas58@mail.ru)

### Correspondence:

Evgeniy O. Peretsmanas  
Email: [peretsmanas58@mail.ru](mailto:peretsmanas58@mail.ru)

Восстановление опорно-двигательной функции конечностей при туберкулезных артритах является серьезной проблемой фтизиоортопедии. Установка спейсера, нагруженного антимикробными препаратами, вместе с дебридментацией (debridement (англ.) – удалением поврежденной ткани) при двухэтапном протезировании, являются вариантами хирургического лечения инфекционных артритов неспецифической и туберкулезной этиологии [20]. Это в период до установки постоянного эндопротеза восстанавливает опорно-двигательную функцию поврежденного сустава, значительно улучшает качество жизни пациента, позволяет воздействовать на микробный агент. Первая публикация о способности антибактериальных препаратов, введенных в костный цемент, распространяться в окружающие ткани сустава в течение длительного времени, поддерживая местную концентрацию антибиотика, появилась в 1970 г. [10]. В 1979 г. опубликовано первое сообщение об использовании нагруженного антибиотиками цемента (antibiotic-loaded-bone-cement – ALBC) в сочетании с традиционной антибиотикотерапией при первичной артропластике [34]. Позднее появились сообщения о применении ALBC и при лечении первичных инфекционных артритов [7, 8, 26]. Ряд исследователей показали эффектив-

ность костного цемента, содержащего антибиотики, при перипротезной инфекции [3, 4, 7, 38], гнойном остеомиелите [36].

Большинство авторов высказывают мнение о необходимости местного применения антимикробного препарата в области сустава при неспецифической инфекционной патологии, поскольку системное лечение антибактериальными препаратами может быть неэффективно из-за нарушения микроциркуляции в периартикулярной области, прилегающей к имплантату [5]. Применение ALBC во фтизиоортопедии является перспективным за счет общности хирургической тактики в лечении неспецифических и туберкулезных артритов [16, 21, 22].

Нами был проведен обзор публикаций, посвященных фундаментальным (экспериментальным) исследованиям по использованию антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью в составе костного цемента.

Для отбора публикаций проведен поиск в системах Pubmed, Medline, Embase, e-Library по ключевым словам: bone joint tuberculosis, antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement, spacer. Дальнейший выбор публикаций осуществлялся врачами-экспертами по лечению костно-суставного туберкулеза с учетом того, что отбирались экспериментальные

работы, проведенные *in vitro*, отвечающие на ряд практических вопросов, прежде всего о способности антимикробного препарата высвободиться из смеси с костным цементом.

#### Анализ публикаций

По мнению ряда авторов [3, 7, 15], высвобождение антимикробного препарата из цемента зависит не только от его химических характеристик и количества антимикробного препарата [6, 7, 15, 16, 21, 22, 25, 38, 39], но и от характеристик самого цемента [3, 7, 14, 18, 19, 22, 26]. На кинетику элюции оказывают влияние следующие факторы: наличие и количество пор, пустот, трещин, шероховатостей в цементе, определяющих его тип (вязкости). Эти факторы способствуют увеличению поверхности, с которой осуществляется элюция препарата [3, 33], что приводит к созданию большей концентрации лекарственного препарата в окружающих тканях [4]. В исследованиях отмечено, что шероховатость ALBC определяет начальное высвобождение, а его пористость – способность к непрерывному высвобождению антимикробного препарата из состава костного цемента [3, 4, 7, 13, 14, 16, 23, 25, 29, 30, 32]. В работе [7] показана линейная зависимость увеличения концентрации препарата в омывающей жидкости и объема шероховатостей и определено более длительное время (до 7 дней) вымывания при наличии большого количества пор в цементе. Количество трещин, пор, шероховатостей определяло элюцию антибактериального препарата, оказывало влияние на прочность спейсера и зависело не только от исходных характеристик цемента, но и от техники смешивания смеси: ручной или промышленной [4, 8, 14, 26, 29–32]. A. Bistolfi et al. в своем обзоре отмечали увеличение элюции антибиотиков при ручном смешивании, которое в то же время ведет к снижению прочности по сравнению с промышленным смешиванием [7]. Результаты других исследований также свидетельствуют о значительном снижении прочности цемента при увеличении скорости диффузии из него антибиотика в случае ручной подготовки смеси по сравнению с промышленной [9, 26, 31, 35]. Проблему высвобождения препарата из состава смеси некоторые авторы [35] решают за счет отсроченного добавления антибиотика при высокой скорости смешивания. Так, T. Amin et al. пришли к выводу о значительном повышении элюирования препарата при его добавлении через 30 с после смешивания жидкого мономера и полимера [2]. В то же время увеличение объема мономера, по их данным и результатам других авторов, уменьшает элюирование [2, 11].

Американские исследователи T. Lin et al. [24] добились значительного увеличения скорости элюирования, подвергая образцы цемента после добавления антибиотика обработке МВ-опосредованным ультразвуком. Этот эффект авторы объясняли ускорением переноса препарата под воздействием ультразвуковой волны и микропузырьков от ма-

трицы цемента к поверхности имплантата. Другие исследователи для этой цели использовали порогены – желатиновую губку и керамические гранулы, которые добавляли в цемент, что повышало эффективность высвобождения лекарственного средства в 3–5 раз [39].

Антимикробные препараты, используемые для смешивания с костным цементом, независимо от инфекционного агента, также должны соответствовать определенным критериям. Прежде всего это термостойкость, высокая растворимость и, соответственно, способность к длительному элюированию и созданию лечебной бактерицидной/бактериостатической концентрации препарата в омывающей жидкости. Кроме того, предпочтительно использование порошковой формы лекарственного вещества для сохранения объемно-весовых соотношений (препарат/цемент), увеличения пористости и шероховатости цемента. Большинство авторов [7, 18, 21] подчеркивали факт применения препаратов, используемых для внутривенного введения, в целях соблюдения правил асептики при смешивании с костным цементом. В экспериментах описано использование антимикробных препаратов преимущественно в виде порошков и растворов, но имеются публикации об использовании инновационных систем доставки. Так, P. Sanz-Ruiz et al. [36] применили синтезированные микрокапсулы рифампицина, W. N. Ayre et al. [5] предложили использовать гранулированные липосомальные системы/комплексы с включенным в них антимикробным препаратом. Липосомальные комплексы вводятся в жидкий компонент цемента (мономер) перед полимеризацией [5]. То есть продолжается поиск систем и способов доставки антимикробных препаратов в цемент, не снижая его прочностных характеристик.

В большинстве работ исследования были направлены на изучение состава костного цемента, нагруженного антибактериальными препаратами широкого спектра действия [1, 15, 17, 23, 33]. Лишь в течение последнего десятилетия появились публикации, содержащие фундаментальные исследования элюирующих, антимикробных и механических характеристик костного цемента, нагруженного препаратами с противотуберкулезной активностью. Так, в 2013 г. южнокорейские исследователи [16] опубликовали результаты работы с доказательствами о возможном и необходимом применении антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью в составе костного цемента при лечении костно-суставного туберкулеза. Ранее появились сообщения [20, 26], содержащие ограниченную информацию об использовании нагруженных антибиотиками костных цементов при костном туберкулезе, но они не приводили систематических научных доказательств по определению типов и количеству антибактериального препарата для ALBC. Испанские ученые провели исследование элюирования, антимикробной активности

и механических свойств 11 антибиотиков [15], в том числе с доказанной противотуберкулезной активностью (моксифлоксацин, рифампицин, меропенем, амоксилав). Антимикробную активность определяли только в отношении *Micrococcus luteus* (предоставлено АТСС) и *Escherichia coli* АТСС, но с *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) исследование не проводилось. В исследовании [16] изучена антимикробная активность в отношении изониазида и рифампицина. При помощи системы жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии доказано наличие в составе ALBC изониазида в концентрации, обеспечивающей антимикробактериальную активность на протяжении 30 дней, а рифампицина – до 30 дней, но только в образцах, содержащих 10% препарата. Сочетание изониазида с рифампицином в составе ALBC также проявляло свою активность до 30-го дня. Учитывая, что изониазид отсутствует в порошковой форме, а рифампицин значительно задерживает полимеризацию цемента, был сделан вывод о невозможности их использования в составе костного цемента в работах *in vivo*. Применение рифампицина возможно только в виде микрокапсул [36] или при использовании в неартикулирующих спейсерах [15]. С учетом современных тенденций распространения лекарственно-устойчивых форм МБТ крайне важно изучение элюирующих и антимикробных свойств препаратов, используемых для лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Следует учитывать, что оптимальный результат лечения инфекционной патологии может быть достигнут при определенных концентрациях антимикробных препаратов [7]. Эти показатели различаются в системном кровотоке и в месте воспаления в суставе [5]. Важен подбор дозы антимикробного препарата, особенно в первые дни, когда фиксируется наивысшая концентрация препарата в омывающей среде [15, 18, 23]. При использовании антибиотиков широкого спектра действия некоторые авторы рекомендуют высокие дозы (10-20%) [2, 5, 15]. При этом должны учитываться риски снижения механической прочности цемента. Кроме того, в литературе нет достаточного материала по системной токсичности, связанной с ALBC.

В 2017 г. коллектив авторов [21] изучал элюцию и антимикробактериальную активность до 30 дней по 6 различным комбинациям антибиотиков, смешанных с костным цементом в разных долях, без испытания прочности образцов. В результате отмечено, что стрептомицин сохраняет антимикробную активность в течение всех 30 дней, хотя концентра-

ция на третий день составляла 10% от первого дня. Амоксициллин обладал антимикробной активностью от 3 до 7 дней в зависимости от его содержания в составе костного цемента, при увеличении доли повышалась длительность. Однако клавулановая кислота обнаруживалась только в 1-й день, и ее элюция не зависела от концентрации в смеси. Но при этом антимикробная активность амоксицикла с клавулановой кислотой обнаруживалась до 14-го дня несмотря на отрицательные тесты на элюцию. В то же время при добавлении стрептомицина этот эффект увеличивался до 30 дней, что позволяет использовать стрептомицин для потенцирования антибактериальной эффективности препаратов [21]. Удовлетворительные прочностные характеристики ALBC, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту до 10-20%, приведены в другом исследовании [15].

Одновременное изучение элюирующих и антимикробных свойств проведено на примере канамицина [22]. Сохраняли антимикробактериальную активность элюаты, содержащие 5 и 7,5% канамицина, тогда как элюаты, содержащие 2,5%, были активными лишь частично. В исследовании [21], независимо от начальной дозы канамицина, не отмечено никакой разницы в количестве элюции к 30-му дню. При механическом исследовании канамицинсодержащий костный цемент показывает прочность, соответствующую международным стандартам [1]. Следует отметить, что после 30 дней элюции прочность снижалась на 10-15% от исходных образцов, но превышала стандарт. То есть, учитывая антимикробактериальную активность, наличие элюции до 30 дней и прочность цемента независимо от концентрации канамицина, по данным исследования эффективной признавалась концентрация канамицина 2,5% в составе ALBC.

Исходя из приведенных данных, концентрация антимикробных препаратов оказывает влияние на длительность элюции, антибактериальную активность и механические свойства ALBC. Применение антимикробных препаратов, в том числе с противотуберкулезной активностью, в составе костного цемента позволяет создать их длительную локальную концентрацию в омывающей спейсер жидкости и дополнить системную антимикробную терапию. По данным обзора, из группы антимикробных препаратов с противотуберкулезной активностью к применению в спейсерах предварительно можно рекомендовать канамицин, стрептомицин, изониазид, меропенем, моксифлоксацин.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- American Society for Testing and Materials, American Society for Testing and Materials Specification F451-95. Standard specification for acrylic bone cement, Annual book of ASTM standards 13.01 (1996). - P. 49-55.
- Amin T. J., Lamping J. W., Hendricks K. J., McIff T. E. Increasing the elution of vancomycin from high-dose antibiotic-loaded bone cement: a novel preparation technique // *JBJS*. - 2012. - Vol. 94, № 21. - P. 1946-1951.
- Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review // *BioMed Res. International*. - 2017. - Vol. 2017.
- Athans V., Veve M. P., Davis S. L. Trowels and tribulations: Review of antimicrobial-impregnated bone cements in prosthetic joint surgery // *Pharmacotherapy: J. Human Pharmacol. Drug Ther.* - 2017. - Vol. 37, № 12. - P. 1565-1577.
- Ayre W. N., Birchall J. C., Evans S. L., Denyer S. P. A novel liposomal drug delivery system for PMMA bone cements // *J. Biomed. Mater. Res. Part B: Applied Biomaterials*. - 2016. - Vol. 104, № 8. - P. 1510-1524.
- Baleani M., Persson C., Zolezzi C., Andollina A., Borrelli A. M., Tigani D. Biological and biomechanical effects of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement // *J. Arthroplasty*. - 2008. - Vol. 23, № 8. - P. 1232-1238.
- Bistolfi A., Massazza G., Vernè E., Massè A., Deledda D., Ferraris S., Miola M., Galetto F., Crova M. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review // *ISRN Orthopedics*. - 2011. - Vol. 2011.
- Bridgens J., Davies S., Tilley L., Norman P., Stockley I. Orthopaedic bone cement: do we know what we are using? // *J. Bone Joint Surg. Br.* - 2008. - Vol. 90, № 5. - P. 643-647. doi:10.1302/0301-620X.90B5.19803.
- Brock H. S., Moodie P. G., Hendricks K. J., McIff T. E. Compression strength and porosity of single-antibiotic cement vacuum-mixed with vancomycin // *J. Arthroplasty*. - 2010. - Vol. 25, № 6. - P. 990-997.
- Buchholz H. W., Engelbrecht H. Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg.* - 1970. - Vol. 41, № 11. - P. 511-515. German. PMID: 5487941.
- Chang C. H., Hu C. C., Chang Y., Hsieh P. H., Shih H. N., Ueng S. W. N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis // *PloS one*. - 2018. - Vol. 13, № 9. - P. e0203585.
- Chang Y. H., Tai C. L., Hsu H. Y., Hsieh P. H., Lee M. S., Ueng S. W. N. Liquid antibiotics in bone cement: an effective way to improve the efficiency of antibiotic release in antibiotic loaded bone cement // *Bone Joint Res.* - 2014. - Vol. 3, № 8. - P. 246-251.
- Frew N. M., Cannon T., Nichol T., Smith T. J., Stockley I. Comparison of the elution properties of commercially available gentamicin and bone cement containing vancomycin with 'home-made' preparations // *Bone Joint J.* - 2017. - Vol. 99, № 1. - P. 73-77.
- Galasso O., Mariconda M., Calonego G., Gasparini G. Physical, mechanical and pharmacological properties of coloured bone cement with and without antibiotics // *J. Bone Joint Surg. British volume*. - 2011. - Vol. 93, № 11. - P. 1529-1536.
- Galvez-Lopez R., Pena-Monje A., Antelo-Lorenzo R., Guardia-Olmedo J., Moliz J., Hernandez-Quero J., Parra-Ruiz J. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement // *Diagnost. Microbiol. Infect. Dis.* - 2014. - Vol. 78, № 1. - P. 70-74.
- Han C. D., Oh T., Cho S. N., Yang J. H., Park K. K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an *in vitro* study // *Clin. Orthopaed. Related Res.* - 2013. - Vol. 471, № 7. - P. 2400-2406.
- Hsieh P. H., Tai C. L., Lee P. C., Chang Y. H. Liquid gentamicin and vancomycin in bone cement: a potentially more cost-effective regimen // *J. Arthroplasty*. - 2009. - Vol. 24, № 1. - P. 125-130.
- Klekamp J., Dawson J. M., Haas D. W., DeBoer D., Christie M. The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty // *J. Arthroplasty*. - 1999. - Vol. 14, № 3. - P. 339-346.
- Kucera T., Ryskova L., Soukup T., Malakova J., Cermakova E., Mericka P. Elution kinetics of vancomycin and gentamicin from carriers and their effects on mesenchymal stem cell proliferation: an *in vitro* study // *BMC musculoskeletal disorders*. - 2017. - Vol. 18, № 1. - P. 1-10.
- Leclere L. E., Sechrist V. F. 2nd, Holley K. G., Tsukayama D. T. Tuberculous arthritis of the knee treated with two-stage total knee arthroplasty. A case report // *J. Bone Joint Surg Am.* - 2009. - Vol. 91, № 1. - P. 186-191. doi:10.2106/JBJS.G.01421.
- American Society for Testing and Materials, American Society for Testing and Materials Specification F451-95. Standard specification for acrylic bone cement, Annual book of ASTM standards 13.01 (1996). pp. 49-55.
- Amin T.J., Lamping J.W., Hendricks K.J., McIff T.E. Increasing the elution of vancomycin from high-dose antibiotic-loaded bone cement: a novel preparation technique. *JBJS*, 2012, vol. 94, no. 21, pp. 1946-1951.
- Anagnostakos K., Meyer C. Antibiotic elution from hip and knee acrylic bone cement spacers: a systematic review. *BioMed Res. International*, 2017, vol. 2017.
- Athans V., Veve M.P., Davis S.L. Trowels and tribulations: Review of antimicrobial-impregnated bone cements in prosthetic joint surgery. *Pharmacotherapy J. Human Pharmacol. Drugs Ther.*, 2017, vol. 37, no. 12, pp. 1565-1577.
- Ayre W.N., Birchall J.C., Evans S.L., Denyer S.P. A novel liposomal drug delivery system for PMMA bone cements. *J. Biomed. Mater. Res. Part B. Applied Biomaterials*, 2016, vol. 104, no. 8, pp. 1510-1524.
- Baleani M., Persson C., Zolezzi C., Andollina A., Borrelli A.M., Tigani D. Biological and biomechanical effects of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *J. Arthroplasty*, 2008, vol. 23, no. 8, pp. 1232-1238.
- Bistolfi A., Massazza G., Vernè E., Massè A., Deledda D., Ferraris S., Miola M., Galetto F., Crova M. Antibiotic-loaded cement in orthopedic surgery: a review. *ISRN Orthopedics*, 2011, vol. 2011.
- Bridgens J., Davies S., Tilley L., Norman P., Stockley I. Orthopaedic bone cement: do we know what we are using? *J. Bone Joint Surg. Br.*, 2008, vol. 90, no. 5, pp. 643-647. doi:10.1302/0301-620X.90B5.19803.
- Brock H.S., Moodie P.G., Hendricks K.J., McIff T.E. Compression strength and porosity of single-antibiotic cement vacuum-mixed with vancomycin. *J. Arthroplasty*, 2010, vol. 25, no. 6, pp. 990-997.
- Buchholz H.W., Engelbrecht H. *Über die Depotwirkung einiger Antibiotica bei Vermischung mit dem Kunstharz Palacos* [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg.*, 1970, vol. 41, no. 11, pp. 511-515. German. PMID: 5487941.
- Chang C.H., Hu C.C., Chang Y., Hsieh P.H., Shih H.N., Ueng S.W.N. Two-stage revision arthroplasty for *Mycobacterium tuberculosis* periprosthetic joint infection: An outcome analysis. *PloS one*, 2018, vol. 13, no. 9, pp. e0203585.
- Chang Y.H., Tai C.L., Hsu H.Y., Hsieh P.H., Lee M.S., Ueng S.W.N. Liquid antibiotics in bone cement: an effective way to improve the efficiency of antibiotic release in antibiotic loaded bone cement. *Bone Joint Res.*, 2014, vol. 3, no. 8, pp. 246-251.
- Frew N.M., Cannon T., Nichol T., Smith T.J., Stockley I. Comparison of the elution properties of commercially available gentamicin and bone cement containing vancomycin with 'home-made' preparations. *Bone Joint J.*, 2017, vol. 99, no. 1, pp. 73-77.
- Galasso O., Mariconda M., Calonego G., Gasparini G. Physical, mechanical and pharmacological properties of coloured bone cement with and without antibiotics. *J. Bone Joint Surg. British Volume*, 2011, vol. 93, no. 11, pp. 1529-1536.
- Galvez-Lopez R., Pena-Monje A., Antelo-Lorenzo R., Guardia-Olmedo J., Moliz J., Hernandez-Quero J., Parra-Ruiz J. Elution kinetics, antimicrobial activity, and mechanical properties of 11 different antibiotic loaded acrylic bone cement. *Diagnost. Microbiol. Infect. Dis.*, 2014, vol. 78, no. 1, pp. 70-74.
- Han C.D., Oh T., Cho S.N., Yang J.H., Park K.K. Isoniazid could be used for antibiotic-loaded bone cement for musculoskeletal tuberculosis: an *in vitro* study. *Clin. Orthopaed. Related Res.*, 2013, vol. 471, no. 7, pp. 2400-2406.
- Hsieh P.H., Tai C.L., Lee P.C., Chang Y.H. Liquid gentamicin and vancomycin in bone cement: a potentially more cost-effective regimen. *J. Arthroplasty*, 2009, vol. 24, no. 1, pp. 125-130.
- Klekamp J., Dawson J.M., Haas D.W., DeBoer D., Christie M. The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 1999, vol. 14, no. 3, pp. 339-346.
- Kucera T., Ryskova L., Soukup T., Malakova J., Cermakova E., Mericka P. Elution kinetics of vancomycin and gentamicin from carriers and their effects on mesenchymal stem cell proliferation: an *in vitro* study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 1-10.
- Leclere L.E., Sechrist V.F. 2nd, Holley K.G., Tsukayama D.T. Tuberculous arthritis of the knee treated with two-stage total knee arthroplasty. A case report. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2009, vol. 91, no. 1, pp. 186-191. doi:10.2106/JBJS.G.01421.

21. Lee J. H., Han C. D., Cho S. N., Yang I. H., Lee, W. S., Baek, S. H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have *in vitro* activity for musculoskeletal tuberculosis? // *Clin. Orthopaed. Related Res\**. – 2017. – Vol. 475, № 11. – P. 2795-2804.
22. Lee J. H., Shin S. J., Cho S. N., Baek S. H., Park K. K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement // *J. Arthroplasty*. – 2020. – Vol. 35. – №. 3. – P. 864-869.
23. Lee S. H., Tai C. L., Chen S. Y., Chang C. H., Chang Y. H., Hsieh P. H. Elution and mechanical strength of vancomycin-loaded bone cement: *in vitro* study of the influence of brand combination // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0166545.
24. Lin T., Cai X., Shi M., Ying Z., Hu B., Zhou C., Wang W., Shi Z., Yan S. *In vitro* and *in vivo* evaluation of vancomycin-loaded PMMA cement in combination with ultrasound and microbubbles-mediated ultrasound // *BioMed Res. International*. – 2015. – Vol. 2015.
25. Martinez-Moreno J., Mura C., Merino V., Nacher A., Climente M., Merino-Sanjuan M. Study of the influence of bone cement type and mixing method on the bioactivity and the elution kinetics of ciprofloxacin // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30. – P. 1243-1249. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.016.
26. Masri B. A., Duncan C. P., Jewesson P., Ngui-Yen J., Smith J. Streptomycin-loaded bone cement in the treatment of tuberculous osteomyelitis: an adjunct to conventional therapy // *Canad. J. Surgery*. – 1995. – Vol. 38, № 1. – P. 64.
27. Masri B. A., Duncan C. P., Beauchamp C. P. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an *in vivo* study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system // *J. Arthroplasty*. – 1998. – Vol. 13, № 3. – P. 331-338.
28. Meyer J., Piller G., Spiegel C. A., Hetzel S., Squire M. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2011. – Vol. 93. – P. 2049-2056. doi: 10.2106/JBJS.J.01777.
29. Miller R., McLaren A., Leon C., McLemore R. Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study // *Clin. Orthopaedics Related Res\**. – 2012. – Vol. 470, № 10. – P. 2677-2683.
30. Miola M., Bistolfi A., Valsania M. C., Bianco C., Fucale G., Verné, E. Antibiotic-loaded acrylic bone cements: An *in vitro* study on the release mechanism and its efficacy // *Materials Sci. Engineering: C*. – 2013. – Vol. 33, №. 5. – P. 3025-3032.
31. Paz E., Sanz-Ruiz P., Abenojar J., Vaquero-Martin J., Forriol F., Del Real J. C. Evaluation of elution and mechanical properties of high-dose antibiotic-loaded bone cement: comparative “*in vitro*” study of the influence of vancomycin and cefazolin // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30, № 8. – P. 1423-1429.
32. Pelletier M. H., Malisano L., Smitham P. J., Okamoto K., Walsh W. R. The compressive properties of bone cements containing large doses of antibiotics // *J. Arthroplasty*. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 454-460.
33. Persson C., Baleani M., Guandalini L., Tigani D., Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement // *Acta Orthopaedica*. – 2006. – Vol. 77, № 4. – P. 617-621.
34. Pfarr B., Burri C. Prospektive Studie über den Effekt von Gentamycin-Palacos bei 200 Totalprothesen der Hüfte [Prospective study on the effect of gentamycin-Palacos in 200 total hip prostheses] // *Aktuelle Probl Chir Orthop*. – 1979. – Vol. 12. – P. 207-210. German. PMID: 36786.
35. Pithankuakul K., Samranvedhya W., Visutipol B., Rojviroj S. The effects of different mixing speeds on the elution and strength of high-dose antibiotic-loaded bone cement created with the hand-mixed technique // *J. Arthroplasty*. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 858-863.
36. Sanz-Ruiz P., Carbó-Laso E., Del Real-Romero J. C., Arán-Ais F., Ballesteros-Iglesias Y., Paz-Jiménez E. Microencapsulation of rifampicin: A technique to preserve the mechanical properties of bone cement // *J. Orthopaedic Res\**. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 459-466.
37. Slane J., Gietman B., Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin // *J. Orthopaedic Res\**. – 2018. – Vol. 36, № 4. – P. 1078-1085.
38. Wang J., Zhu C., Cheng T., Peng X., Zhang W., Qin H. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty // *PLoS one*. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82745.
39. Wu K., Chen, Y., Hsu Y., Chang, C. H. Enhancing drug release from antibiotic-loaded bone cement using porogens // *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 188-195.
21. Lee J.H., Han C.D., Cho S.N., Yang I.H., Lee, W.S., Baek, S.H. How long does antimycobacterial antibiotic-loaded bone cement have *in vitro* activity for musculoskeletal tuberculosis? *Clin. Orthopaed. Related Res\**, 2017, vol. 475, no. 11, pp. 2795-2804.
22. Lee J.H., Shin S.J., Cho S.N., Baek S.H., Park K.K. Does the effectiveness and mechanical strength of kanamycin-loaded bone cement in musculoskeletal tuberculosis compare to vancomycin-loaded bone cement. *J. Arthroplasty*, 2020, vol. 35, no. 3, pp. 864-869.
23. Lee S.H., Tai C.L., Chen S.Y., Chang C.H., Chang Y.H., Hsieh P.H. Elution and mechanical strength of vancomycin-loaded bone cement: *in vitro* study of the influence of brand combination. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 11, pp. e0166545.
24. Lin T, Cai X, Shi M, Ying Z, Hu B, Zhou C, Wang W, Shi Z, Yan S. *In vitro* and *in vivo* evaluation of vancomycin-loaded PMMA cement in combination with ultrasound and microbubbles-mediated ultrasound. *BioMed Res. International*, 2015, vol. 2015.
25. Martinez-Moreno J., Mura C., Merino V., Nacher A., Climente M., Merino-Sanjuan M. Study of the influence of bone cement type and mixing method on the bioactivity and the elution kinetics of ciprofloxacin. *J. Arthroplasty*, 2015, vol. 30, pp. 1243-1249. doi: 10.1016/j.arth.2015.02.016.
26. Masri B.A., Duncan C.P., Jewesson P., Ngui-Yen J., Smith J. Streptomycin-loaded bone cement in the treatment of tuberculous osteomyelitis: an adjunct to conventional therapy. *Canad. J. Surgery*, 1995, vol. 38, no. 1, pp. 64.
27. Masri B.A., Duncan C.P., Beauchamp C.P. Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an *in vivo* study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system. *J. Arthroplasty*, 1998, vol. 13, no. 3, pp. 331-338.
28. Meyer J, Piller G, Spiegel C.A., Hetzel S, Squire M. Vacuum-mixing significantly changes antibiotic elution characteristics of commercially available antibiotic-impregnated bone cements. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2011, vol. 93, pp. 2049-2056. doi: 10.2106/JBJS.J.01777.
29. Miller R, McLaren A, Leon C, McLemore R. Mixing method affects elution and strength of high-dose ALBC: a pilot study. *Clin. Orthopaedics Related Res\**, 2012, vol. 470, no. 10, pp. 2677-2683.
30. Miola M., Bistolfi A., Valsania M.C., Bianco C., Fucale G., Verné, E. Antibiotic-loaded acrylic bone cements: An *in vitro* study on the release mechanism and its efficacy. *Materials Sci. Engineering C*, 2013, vol. 33, no. 5, pp. 3025-3032.
31. Paz E., Sanz-Ruiz P., Abenojar J., Vaquero-Martin J., Forriol F., Del Real J.C. Evaluation of elution and mechanical properties of high-dose antibiotic-loaded bone cement: comparative “*in vitro*” study of the influence of vancomycin and cefazolin. *J. Arthroplasty*, 2015, vol. 30, no. 8, pp. 1423-1429.
32. Pelletier M.H., Malisano L., Smitham P.J., Okamoto K., Walsh W.R. The compressive properties of bone cements containing large doses of antibiotics. *J. Arthroplasty*, 2009, vol. 24, no. 3, pp. 454-460.
33. Persson C., Baleani M., Guandalini L., Tigani D., Viceconti M. Mechanical effects of the use of vancomycin and meropenem in acrylic bone cement. *Acta Orthopaedica*, 2006, vol. 77, no. 4, pp. 617-621.
34. Pfarr B., Burri C. *Prospektive Studie über den Effekt von Gentamycin-Palacos bei 200 Totalprothesen der Hüfte* [Prospective study on the effect of gentamycin-Palacos in 200 total hip prostheses]. *Aktuelle Probl. Chir. Orthop.*, 1979, vol. 12, pp. 207-210. German. PMID: 36786.
35. Pithankuakul K., Samranvedhya W., Visutipol B., Rojviroj S. The effects of different mixing speeds on the elution and strength of high-dose antibiotic-loaded bone cement created with the hand-mixed technique. *J. Arthroplasty*, 2015, vol. 30, no. 5, pp. 858-863.
36. Sanz-Ruiz P., Carbó-Laso E., Del Real-Romero J.C., Arán-Ais F., Ballesteros-Iglesias Y., Paz-Jiménez E. Microencapsulation of rifampicin: A technique to preserve the mechanical properties of bone cement. *J. Orthopaedic Res\**, 2018, vol. 36, no. 1, pp. 459-466.
37. Slane J., Gietman B., Squire M. Antibiotic elution from acrylic bone cement loaded with high doses of tobramycin and vancomycin. *J. Orthopaedic Res\**, 2018, vol. 36, no. 4, pp. 1078-1085.
38. Wang J., Zhu C., Cheng T., Peng X., Zhang W., Qin H. A systematic review and meta-analysis of antibiotic-impregnated bone cement use in primary total hip or knee arthroplasty. *PLoS one*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e82745.
39. Wu K., Chen, Y., Hsu Y., Chang, C. H. Enhancing drug release from antibiotic-loaded bone cement using porogens. *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 2016, vol. 24, no. 3, pp. 188-195.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ,  
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4

**Перецманас Евгений Оркович**  
руководитель отдела исследований внелегочного туберкулеза.  
E-mail: peretsmanas58@mail.ru

**Зубиков Владимир Сергеевич**  
ведущий научный сотрудник отдела исследований внелегочного туберкулеза.  
E-mail: zubikovvladimir@gmail.com

**Есин Игорь Викторович**  
старший научный сотрудник отдела исследований внелегочного туберкулеза.  
E-mail: yesin.doc@gmail.com

**Герасимов Илья Александрович**  
врач – травматолог-ортопед туберкулезного отделения для больных внелегочным туберкулезом.  
E-mail: ilya-1559@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center  
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,  
4 Dostoevsky St.,  
Moscow, 127473.

**Evgeniy O. Peretsmanas**  
Head of Extrapulmonary Tuberculosis  
Research Department.  
Email: peretsmanas58@mail.ru

**Vladimir S. Zubikov**  
Leading Researcher of Extrapulmonary Tuberculosis  
Research Department.  
Email: zubikovvladimir@gmail.com

**Igor V. Esin**  
Senior Researcher of Extrapulmonary Tuberculosis  
Research Department.  
Email: yesin.doc@gmail.com

**Ilya A. Gerasimov**  
Traumatologist and Orthopedist of Extrapulmonary  
Tuberculosis Unit Department.  
Email: ilya-1559@rambler.ru

Поступила 23.10.2020

Submitted as of 23.10.2020