



## Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения. Часть 2: фторхинолоны, сульфаниламиды, тетрациклины, линкозамиды, фосфомицин

А.Р. Касимова<sup>1,2</sup>, С.А. Божкова<sup>1</sup>, О.С. Туфанова<sup>1</sup>, Е.М. Гордина<sup>1</sup>, А.Н. Гвоздецкий<sup>3</sup>,  
Р.М. Тихилов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

**Цель исследования** — обосновать выбор лекарственного средства для эмпирической антибактериальной терапии на основании результатов анализа динамики чувствительности к антибактериальным препаратам ведущих Грам(+) бактерий, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией с 2011 по 2022 г.

**Материал и методы.** Выполнено ретроспективное исследование данных о чувствительности к антибактериальным препаратам ведущих Грам(+) бактерий, изолированных от пациентов, находившихся на лечении с 01.01.2011 по 31.12.2022. На основании полученных данных была исследована динамика и определен прогноз резистентности ведущих Грам(+) возбудителей. Проанализированы пять групп антибиотиков, активных в отношении Грам(+) микроорганизмов: фторхинолоны, сульфаниламиды, тетрациклины, линкозамиды, фосфомицин. Препаратам с узким спектром действия была посвящена первая часть работы.

**Результаты.** Более 75% штаммов MRSA и более 50% штаммов MRSE демонстрировали устойчивость к фторхинолонам. Метициллин-чувствительные штаммы обладают меньшим профилем резистентности, доля резистентных к моксифлоксацину MSSA за весь период наблюдения составила 2,3%, MSSE — 14,7%. Доля резистентных к ципрофлоксацину штаммов *E. faecalis* снизилась в течение 12 лет наблюдения с 61,3% в 2011 до 40,4% в 2022 г. В нашем центре за 12 лет наблюдения отмечается снижение доли штаммов *Staphylococcus* spp., устойчивых к ко-тримоксазолу. При этом препарат более активен против *S. aureus* и метициллин-чувствительных штаммов, чем в отношении *S. epidermidis* и MR-штаммов соответственно. Данные локального мониторинга в нашем центре демонстрируют активность фосфомицина в отношении более 90% стафилококков. В целом средняя доля устойчивых к данному препарату штаммов MRSA составила 5,8%, MRSE — 7,7%, MSSE — 7%. Доля устойчивых к клиндамицину MSSA увеличилась с 1,5 до 12% и в среднем составила 4,4%. В то же время частота выделения клиндамицин-резистентных MRSA варьировала в диапазоне 39–60% с тенденцией к снижению до 48% к концу срока наблюдения.

**Заключение.** Ни один из антибиотиков широкого спектра нельзя рекомендовать для использования в стартовой эмпирической терапии ортопедической инфекции. Фторхинолоны и ко-тримоксазол активны в отношении 30–33%, тетрациклины — в отношении 39% (преимущественно за счет сохраняющейся активности миноциклина и тиацетамида), клиндамицин — в отношении 64% Грам(+) возбудителей. Фосфомицин сохраняет активность в отношении примерно 90% стафилококков. Однако на сегодняшний день нет критерии для оценки чувствительности к нему энтерококков, в связи с чем чувствительность энтерококков к фосфомицину не определяли.

**Ключевые слова:** ортопедическая инфекция; имплантат-ассоциированная инфекция; перипротезная инфекция; антибактериальная терапия; антибиотикорезистентность; *S. aureus*; *S. epidermidis*; эмпирическая терапия.

**Для цитирования:** Касимова А.Р., Божкова С.А., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Тихилов Р.М. Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения. Часть 2: фторхинолоны, сульфаниламиды, тетрациклины, линкозамиды, фосфомицин. *Травматология и ортопедия России*. 2025;31(3):5-19. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17710>

Касимова Алина Рашидовна; e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Рукопись получена: 11.04.2025. Рукопись одобрена: 03.06.2025. Статья опубликована онлайн: 30.07.2025.

© Касимова А.Р., Божкова С.А., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Тихилов Р.М., 2025



## Choice of Antibiotics for the Treatment of Orthopedic Infection Caused by Gram-Positive Pathogens, Based on a 12-Year Follow-Up. Part 2: Fluoroquinolones, Sulfonamides, Tetracyclines, Lincosamides, Fosfomycin

Alina R. Kasimova<sup>1,2</sup>, Svetlana A. Bozhkova<sup>1</sup>, Olga S. Tufanova<sup>1</sup>, Ekaterina M. Gordina<sup>1</sup>, Anton N. Gvozdetsky<sup>3</sup>, Rashid M. Tikhilov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

### Abstract

**The aim of the study** — to substantiate the choice of a drug for empirical antibacterial therapy based on the analysis of antimicrobial resistance dynamics in leading Gram(+) bacteria isolated from patients with orthopedic infection from 2011 to 2022.

**Methods.** We performed a retrospective study of data on the antimicrobial susceptibility in leading Gram(+) bacteria isolated from patients who were treated from 01.01.2022 to 31.12.2022. Based on the data obtained, we investigated the dynamics and determined the prognosis of resistance in leading Gram(+) pathogens. This article analyzes 5 groups of antibiotics active against Gram(+) microorganisms: fluoroquinolones, sulfonamides, tetracyclines, lincosamides, fosfomycin.

**Results.** More than 75% of MRSA strains and more than 50% of MRSE strains demonstrated resistance to fluoroquinolones. Methicillin-sensitive strains have a lower resistance profile; the proportion of moxifloxacin-resistant MSSA during the entire follow-up period was 2.3%, MSSE — 14.7%. The proportion of ciprofloxacin-resistant *E. faecalis* strains decreased during the 12-year follow-up from 61.3% in 2011 to 40.4% in 2022. Over the 12-year follow-up period, our center has seen a decrease in the proportion of *Staphylococcus* spp. strains resistant to co-trimoxazole. At the same time, the drug is more active against *S. aureus* and methicillin-sensitive strains than against *S. epidermidis* and MR strains, respectively. The local monitoring data in our center demonstrate the activity of fosfomycin against more than 90% of staphylococci. In general, the average proportion of MRSA strains resistant to this drug was 5.8%, MRSE — 7.7%, and MSSE — 7%. The proportion of clindamycin-resistant MSSA increased from 1.5 to 12% and averaged 4.4%. At the same time, the incidence of clindamycin-resistant MRSA varied between 39-60% with a tendency to decrease to 48% by the end of the follow-up period.

**Conclusions.** None of the broad-spectrum antibiotics can be recommended for use in the initial empirical therapy of orthopedic infection. Fluoroquinolones and co-trimoxazole are active against 30-33%, tetracyclines — against 39% (mainly due to the continued activity of minocycline and tigecycline), clindamycin — against 64% of gram-positive pathogens. Fosfomycin remains active against about 90% of staphylococci. However, to date, there are no criteria for assessing the sensitivity of enterococci to it, and therefore the sensitivity of enterococci to fosfomycin has not been determined.

**Keywords:** orthopedic infection; implant-associated infection; periprosthetic joint infection; antibacterial therapy; antibiotic resistance; *S. aureus*; *S. epidermidis*; empirical therapy.

**Cite as:** Kasimova A.R., Bozhkova S.A., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetsky A.N., Tikhilov R.M. Choice of Antibiotics for the Treatment of Orthopedic Infection Caused by Gram-Positive Pathogens, Based on a 12-Year Follow-Up. Part 2: Fluoroquinolones, Sulfonamides, Tetracyclines, Lincosamides, Fosfomycin. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2025;31(3):5-19. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17710>.

Alina R. Kasimova; e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Submitted: 11.04.2025. Accepted: 03.06.2025. Published online: 30.07.2025.

© Kasimova A.R., Bozhkova S.A., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetsky A.N., Tikhilov R.M., 2025

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ) после ортопедических операций развивается относительно нечасто, а именно в 1,5–1,6% случаев после эндопротезирования крупных суставов – тазобедренного и коленного [1]. Частота перелом-ассоциированной инфекции значительно выше – она достигает 27% и зависит от различных факторов, в том числе от особенностей получения травмы и ее локализации [2]. Несмотря на относительно невысокую распространенность, прогноз исхода ортопедической инфекции в сравнении с инфекциями иных локализаций более сложный по причине частого формирования микробных биопленок на поверхности имплантируемых устройств и окружающих их тканей, либо секвестров в толще костной ткани, что делает инфекционный очаг труднодоступным для антибактериальных препаратов и требует проведения комбинированного лечения (хирургического и медикаментозного) [3].

Ведущая роль в развитии ортопедической инфекции принадлежит грамположительным – Грам(+) – возбудителям. По данным НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (далее – Центр), суммарная доля *S. aureus* и *S. epidermidis* в спектре микроорганизмов, изолированных из биоматериала пациентов с имплантат-ассоциированной инфекцией (ИАИ) и остеомиелитом, превышает 50% [4]. Аналогичные данные были получены А.В. Цискарашвили с соавторами [5] и F.S. Fröschen с соавторами [6] в 2022 г. Помимо этого, по данным Центра, в спектр ведущих микроорганизмов, изолированных от пациентов с ортопедической инфекцией, входят и другие Грам(+) возбудители: иные коагулазоотрицательные стафилококки (CoNS) – 5,8%, *Enterococcus* spp. – 5,5% и *Corynebacterium striatum* – 4,5% [4]. При этом настораживающим фактором является тенденция к росту доли метициллин-резистентных *S. epidermidis* до 66% в структуре чувствительности штаммов данного вида [4], что указывает на необходимость отдавать предпочтение антибактериальным препаратам, активным в отношении данных возбудителей, в эмпирических схемах противомикробной терапии.

Выбор антибактериальных препаратов для лечения пациентов с ортопедической инфекцией представляет собой непростую задачу для клиницистов. Предпочтение должно отдаваться бактерицидным препаратам, обладающим антибиопленочной активностью, хорошей пенетрацией в костную ткань и активностью в отношении MRSE

и MRSA [7]. Поэтому препаратами выбора, согласно современным клиническим рекомендациям<sup>1</sup>, являются бета-лактамы, гликопептиды, оксазолидиноны,rifampicin и фузидиевая кислота, особенности применения которых описаны в предыдущей публикации. Однако сложности могут возникать, когда из биоматериала пациентов изолируют несколько патогенов различных видов бактерий, существующих в микробной ассоциации. В таких случаях в качестве альтернативы данным препаратам можно применять антибактериальные средства, обладающие широким спектром действия – фторхинолоны, тетрациклины, линкозамиды, фосфомицин и триметоприм-сульфаметоксазол [7].

Особенностью антибактериальной терапии (АБТ) ортопедической инфекции является ее длительность, которая зависит от множества факторов, в том числе от вида проведенного хирургического вмешательства, и может составлять 6–12 нед. [8]. При этом первые две недели пациент получает в стационаре инфузионные антибактериальные препараты, арсенал которых достаточно широк. Эффективность ванкомицина в отношении Грам(+) возбудителей очень велика, и к данному препарату в настоящее время регистрируют устойчивость среди штаммов *Enterococcus* spp. (VRE), доля которых мала [4]. Однако данный антибиотик отсутствует в пероральной форме, и в качестве препаратов выбора для амбулаторного применения при лечении инфекции, вызванной проблемными Грам(+) микроорганизмами, могут стать альтернативные антибактериальные средства – фторхинолоны, тетрациклины, линкозамиды и триметоприм-сульфаметоксазол. Это особенно актуально, учитывая высокую стоимость пероральных оксазолидинонов и отсутствие на фармацевтическом рынке перорального рифампицина и фузидовой кислоты.

Применение каждого из данных групп антибактериальных препаратов имеет свои преимущества и недостатки. Так, фторхинолоны выгодно отличают от других препаратов антибиопленочная активность, однако при длительном применении препараты данной группы часто способствуют развитию нежелательных реакций [9], а ко-тримоксазол – одновременная активность в отношении некоторых грамотрицательных (Грам(–)) возбудителей, которые часто встречаются в составе микробных ассоциаций с Грам(+) микроорганизмами [10]. Тетрациклины и линкозамиды являются бактериостатиками, однако эти препараты обладают хорошей активностью

<sup>1</sup> Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/60122168/>

в отношении ведущих Грам(+) микроорганизмов, в том числе метициллин-резистентных стафилококков, по причине отсутствия их широкого применения в амбулаторной сети.

Следует отметить, что анализ антибиотико-чувствительности ведущих возбудителей к антибактериальным препаратам играет важную роль в разработке как эмпирических, так и лечебных схем АБТ. Данная статья является второй частью исследования и логическим завершением ранее опубликованной работы, посвященной антибиотикам, преимущественно активным в отношении Грам(+) микроорганизмов [11].

**Цель исследования** — обосновать выбор лекарственного средства для эмпирической антибактериальной терапии на основании результатов анализа динамики чувствительности к антибактериальным препаратам ведущих Грам(+) бактерий, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией с 2011 по 2022 г.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное одноцентровое исследование данных о резистентности к антибактериальным препаратам ведущих Грам(+) бактерий, изолированных от пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной остеологии Центра с 01.01.2011 по 31.12.2022. К ведущим возбудителям относили микроорганизмы, доля которых в общем спектре возбудителей ортопедической инфекции превышала 3,5% по результатам опубликованного ранее центрального мониторинга [4]. Штаммы с минимальной подавляющей концентрацией ванкомицина ниже 1,5 мг/л расценивали как чувствительные.

Эпидемиологический анализ результатов микробиологического исследования выполняли с применением программы «Система микробиологического мониторинга „Микроб-2“» («МедПроект-3», Россия, 2002–2020) и лабораторной информационной системы «Акрос-Инжиниринг» (2021–2022). Микробиологическое исследование биоматериала пациентов выполняли в соответствии с международными стандартами (Standards for microbiology investigations (UK SMI)). До 2021 г. идентификацию бактерий проводили биохимическим методом на панелях Microlatest (Erba Lachema) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия), с 2021 г. — методом MALDI-TOF-MS с использованием системы FlexControl и программного обеспечения MBT Compass 4.1 (Bruker Daltonics, Германия), Score  $\geq 2,0$ . Чувствительность культур бактерий к антибактериальным препаратам оценивали в соответствии с требованиями EUCAST (v.1-12)<sup>2</sup>.

Помимо динамики антибиотикочувствительности Грам(+) возбудителей в Центре были проанализированы эффективность основных групп антибактериальных лекарственных средств в лечении ортопедической инфекции на основании данных научных публикаций, а также кумулятивная вероятность успеха (попадания) при эмпирическом назначении данной группы, основываясь на динамике выделения резистентных штаммов в Центре за 12 лет.

## Статистический анализ

Для описания категориальных переменных использовали абсолютные значения и доли от целого —  $n$  (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали средним и стандартным отклонениями ( $M \pm \sigma$ ). Также вычисляли минимальное и максимальное значения (min-max).

Моделирование кривой «резистентность — время» производили при помощи библиотеки MGCV. В качестве зависимой переменной выступала доля резистентных штаммов в году, в качестве независимых — время и вид бактерий. Моделирование нелинейной зависимости проводили методом кубической сплайн-трансформации от времени с эффектом взаимодействия с групповой принадлежностью. Так как зависимая переменная принадлежит диапазону (0, 1), применяли модель бета-распределения. Для исключения экстремальных значений (0 и 1) выполнялась следующая трансформация зависимой переменной:

$$(y \cdot (n - 1) + 0,5)/n,$$

где  $y$  — зависимая переменная,  $n$  — количество наблюдений. Синтаксис модели был следующим: gam ( $y \sim s(\text{time}, \text{bs} = \text{'cr'}, \text{k} = 5) + \text{name} + s(\text{time}, \text{by} = \text{name}, \text{bs} = \text{'cr'}, \text{k} = 5), \text{family} = \text{betar}()$ ).

Модель характеризовали коэффициентом псевдодетерминации  $R^2$ , нормализованным корнем из среднеквадратичной ошибки (nRMSE), степенями свободы. Для уточнения данных на полученных моделях тестировали гипотезы линейного тренда. Для коррекции множественного тестирования гипотез использовали среднюю долю ложных отклонений (FDR). Все расчеты выполнены на языке программирования R 4.4.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин)

Фторхинолоны — это большая группа синтетических antimикробных лекарственных средств. Фторхинолоны оказывают бактерицидный эффект

<sup>2</sup> The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST. Режим доступа: <https://www.eucast.org/>

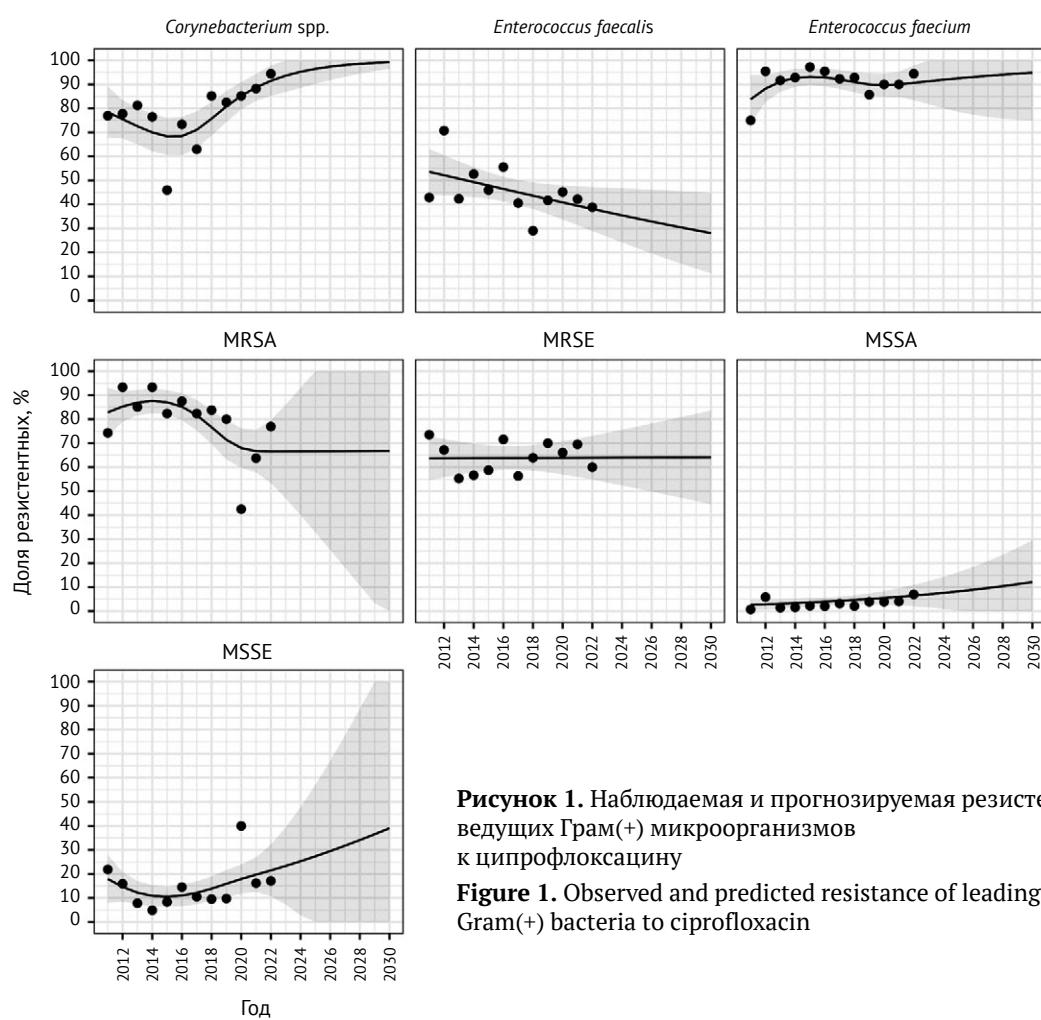
за счет необратимого ингибирования двух жизненно важных ферментов микробной клетки — ДНК-гиразы и топоизомеразы-4 — что нарушает синтез ДНК и вызывает гибель бактерий. Препараторы обладают широким спектром активности, а наличие парентеральных и пероральных форм позволяет применять их для продленной ступенчатой терапии на амбулаторном этапе [12].

Несмотря на то, что большинство сообщений о формировании адаптивной резистентности к фторхинолонам касаются Грам(−) бактерий, в настоящее время среди Грам(+) видов все чаще встречаются штаммы, устойчивые к препаратам данной группы. Устойчивость формируется вследствие реализации различных механизмов и может быть обусловлена одной или несколькими мутациями в гене-мишени QRDR (quinolone resistance determining region), повышенной скоростью выведения лекарственного средства из клетки, синтезом модифицированных ферментов и/или белками, защищающими мишень [13]. Широкое необоснованное применение фторхинолонов в амбулаторной практике, особенно во время пандемии COVID-19, усугубило ситуацию с повсемест-

ным ростом количества штаммов, устойчивых к препаратам данной группы [14].

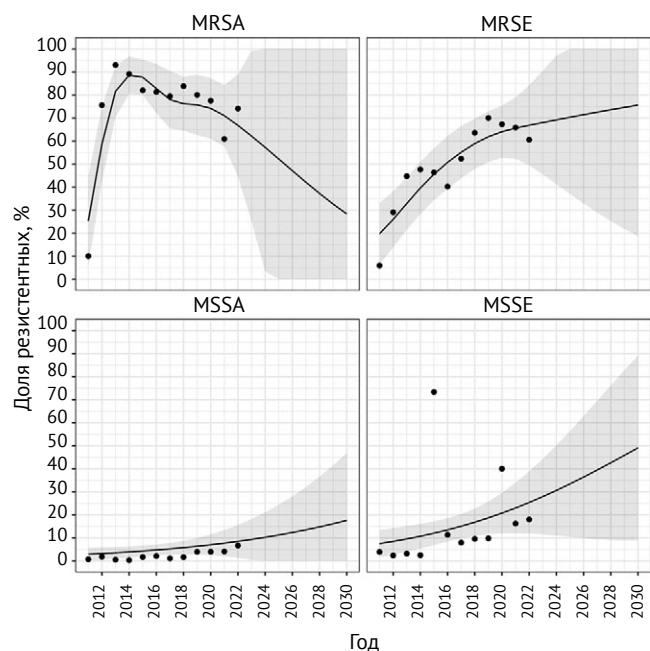
Доля резистентных к моксифлоксацину MSSA за весь период наблюдения составила 2,3%, регистрировали тенденцию к увеличению данного показателя, который составил в 2021–2022 гг. соответственно 5 и 6%. Аналогичный показатель для MSSE был выше и составил в среднем для всего периода наблюдения 17,9; 16,5 и 14,7% соответственно для лево-, мокси- и ципрофлоксацина, также с тенденцией к росту (рис. 1).

Более 75% штаммов MRSA демонстрировали устойчивость к фторхинолонам, при этом наблюдался незначительный тренд к снижению доли резистентных штаммов до 67 и 69% соответственно для мокси- и ципрофлоксацина к концу срока наблюдения. Доля устойчивых к лево- и ципрофлоксацину штаммов MRSE на протяжении 12 лет наблюдения колебалась в диапазоне 56–69% без каких-либо закономерностей. Динамика выделения резистентных к моксифлоксацину штаммов MRSE имела волнобразную структуру с общей тенденцией к увеличению (рис. 2).



**Рисунок 1.** Наблюдаемая и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) микроорганизмов к ципрофлоксацину

**Figure 1.** Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to ciprofloxacin



**Рисунок 2.** Наблюдаемая и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) микроорганизмов к моксифлоксацину

**Figure 2.** Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to moxifloxacin

В целом активность разных препаратов из группы фторхинолонов в отношении метициллин-чувствительных стафилококков была сопоставима (табл. 1), но были выявлены межвидовые различия. Фторхинолоны проявляли более выраженную активность в отношении штаммов MSSA в сравнении с MSSE ( $p = 0,017$ ) и в отношении штаммов MRSE в сравнении с MRSA ( $p = 0,03$ ).

Частота выделения резистентных к ципрофлоксацину штаммов *Corynebacterium* spp., изолированных от пациентов с ортопедической инфекцией, в Центре выросла за 12 лет наблюдения с 79% в 2011 г. до 92% в 2022 г. Несмотря на то, что

в течение четырех лет (2015–2018) доля устойчивых штаммов снижалась, общий тренд можно охарактеризовать как увеличение, а прогнозируемая частота выделения резистентных к ципрофлоксацину культур стремится к 100% (см. рис. 1). Резистентность *Corynebacterium* spp. к фторхинолонам описывается также в различных зарубежных публикациях [15, 16]. Доля *Corynebacterium* spp., выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией, чувствительных к ципрофлоксацину, составляет менее 6% [15].

Различные виды энтерококков также отличались между собой по чувствительности к ципрофлоксацину. Доля резистентных к ципрофлоксацину штаммов *E. faecalis* снизилась в течение 12 лет наблюдения с 61,3% в 2011 г. до 40,4% в 2022 г. Общий тренд можно охарактеризовать как снижение. Среди *E. faecium* определяли большее количество устойчивых к фторхинолонам штаммов: в 2011 г. – 91,7%, в 2022 г. – 100% (см. рис. 1).

На сегодняшний день фторхинолоны не могут быть рекомендованы для эмпирической терапии ортопедической инфекции. Низкая частота выделения чувствительных штаммов позволяет использовать их только для этиотропной терапии по результатам микробиологического исследования биоматериала или удаленных конструкций.

По данным С. El Haj с соавторами, одной из наиболее эффективных комбинаций антибиотиков при лечении ортопедической инфекции, вызванной стафилококками, является сочетание левофлоксацина с рифампицином. Данная комбинация не вызывает формирования приобретенной резистентности стафилококков к рифампицину [17]. Однако при назначении фторхинолонов в составе длительной комбинированной АБТ необходимо учитывать вероятность развития нежелательных реакций: гепатотоксичности, периферической полинейропатии, фототоксичности и тератогенного эффекта [9].

**Таблица 1**

**Средняя частота выделения устойчивых к фторхинолонам штаммов Грам(+) бактерий за период 2011–2022 гг., %**

Микроорганизм	Ципрофлоксацин	Левофлоксацин	Моксифлоксацин
MSSA ( $n = 2373$ )	3,2 (1,9–3,9)	н/д	2,3 (1,0–3,9)
MSSE ( $n = 957$ )	14,7 (9,2–16,4)	17,9 (9,7–21,3)	16,5 (3,7–16,6)
MRSA ( $n = 542$ )	78,8 (76,3–85,7)	н/д	73,9 (75,2–82,4)
MRSE ( $n = 601$ )	64,1 (58,2–69,6)	62,1 (60,5–69,5)	49,4 (43,6–64,1)
<i>E. faecalis</i> ( $n = 449$ )	45,6 (41,4–47,6)	н/д	н/д
<i>E. faecium</i> ( $n = 130$ )	91,1 (90,0–94,7)	н/д	н/д
<i>Corynebacterium</i> spp. ( $n = 467$ )	77,5 (75,7–85,2)	н/д	н/д

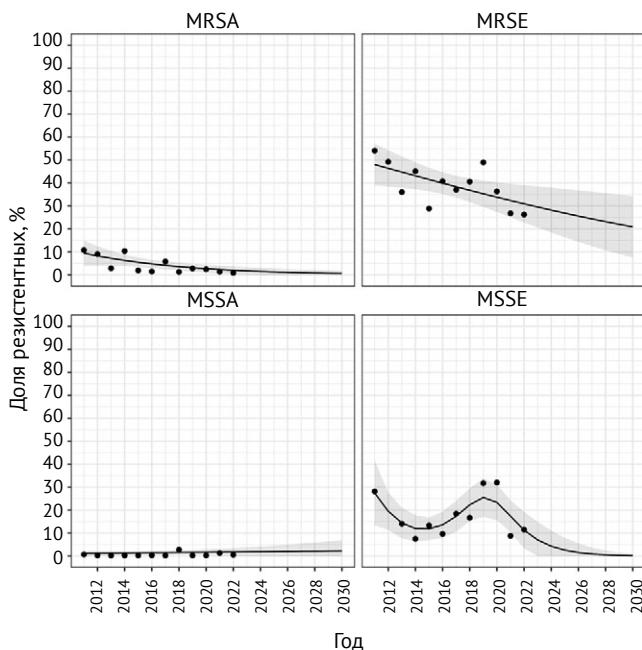
н/д – нет данных.

### Триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тимоксазол)

Препарат представляет собой комбинацию триметопrima (синтетического антибактериального агента, действующего на биосинтез фолата путем конкурентного связывания с ферментом дигидрофолатредуктазой) и сульфаметоксазола — сульфаниламид, действующий на другой фермент — дигидроптероатсингазу [18]. В состав лекарственного средства они входят в соотношении один к пяти, а при попадании в организм соотношение концентраций активных веществ в крови и тканях составляет примерно один к двадцати, что обеспечивает максимальный синергетический эффект [19].

Ко-тимоксазол характеризуется широким спектром antimикробной активности и большим перечнем зарегистрированных показаний к применению, включая инфекции костей и суставов. Препарат хорошо проникает в костную ткань, синовиальную жидкость и создает там концентрации, превышающие МИК<sub>90</sub> в отношении Грам(+) патогенов [20]. Именно это объясняет широкое применение данного препарата при лечении пациентов с ортопедической инфекцией, в том числе обусловленной Грам(+) возбудителями [8].

Однако, по данным M. Sánchez-Osuna с соавторами, резистентность к ко-тимоксазолу определена изменчивостью ферментов, способных



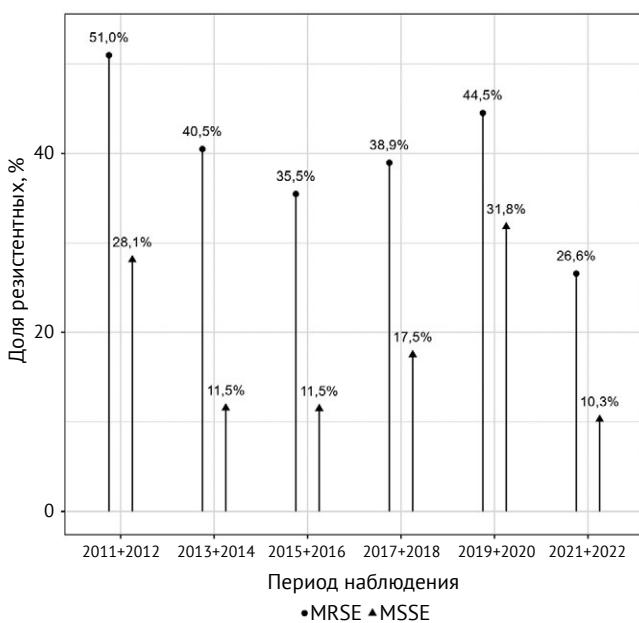
**Рисунок 3.** Наблюданная и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) микроорганизмов к ко-тимоксазолу

**Figure 3.** Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to co-trimoxazole

выполнять свою биологическую функцию без связывания с этими препаратами [18]. В Центре за 12 лет наблюдения отмечается снижение доли штаммов *Staphylococcus* spp., устойчивых к ко-тимоксазолу (рис. 3). При этом препарат более активен против *S. aureus* и метициллин-чувствительных штаммов, чем в отношении *S. epidermidis* и метициллин-резистентных штаммов. Доля резистентных к ко-тимоксазолу штаммов MRSA сократилась с 9,9% в 2011 г. до 1% в 2022 г. При этом за весь период только три штамма MSSA были устойчивы к данному препарату.

Динамика выделения устойчивых к ко-тимоксазолу штаммов *S. epidermidis* имела волнобразное течение с трендом к снижению. В 2021–2022 гг. только 10% MSSE и 27% MRSE были резистентными к данному препарату (рис. 3, 4).

Частота выделения резистентных к ко-тимоксазолу *E. faecalis* возросла с 36,5% в 2011 г. до 39,7% в 2018 г. Однако с 2019 г. ко-тимоксазол исключен из перечня лекарственных средств, к которым определяют чувствительность *Enterococcus* spp. в связи с отсутствием критерии его активности в отношении энтерококков и, следовательно, невозможно прогнозировать клинический исход. Изоляты с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) более 1 мг/л, скорее всего, имеют механизмы резистентности к ко-тимоксазолу. Для *E. faecalis* и *E. faecium* это



**Рисунок 4.** Доля резистентных к ко-тимоксазолу штаммов MSSE и MRSE

**Figure 4.** The proportion of co-trimoxazole-resistant MSSE and MRSE strains

соответствует диаметру зоны подавления роста вокруг диска менее 21 мм для триметопrima и менее 23 мм для сульфаметоксазола согласно EUCAST.

Несмотря на то, что за 12 лет наблюдения в Центре регистрировали сокращение частоты выделения резистентных к ко-тимоксазолу штаммов всех значимых Грам(+) возбудителей ортопедической инфекции, препарат демонстрирует активность только в отношении 67% Грам(+) бактерий, что не позволяет использовать его в схеме стартовой эмпирической терапии.

### Тетрациклины

Тетрациклический ряд антибиотиков в настоящее время в России представлен четырьмя препаратами: тетрациклин (первое поколение), доксициклин и миноциклин (второе поколение), тигециклин (третье поколение). В целом они характеризуются бактериостатическим действием на широкий спектр микроорганизмов за счет подавления синтеза белка в микробной клетке путем взаимодействия с 30S субъединицей рибосомы. Препараты хорошо проникают в органы и ткани, включая синовиальную жидкость, могут накапливаться в костной ткани, создавая необратимые комплексы с  $\text{Ca}^{2+}$ . При этом доксициклин и миноциклин характеризуются лучшим профилем безопасности и имеют пероральные формы. Резистентные к тетрациклину штаммы возбудителей могут быть чувствительны ко второму поколению (доксициклину и миноциклину), чувствительность к тигециклину определяется отдельно.

Устойчивость стафилококков к тетрациклинам обусловлена ускоренным выведением препарата из бактериальной клетки с помощью эфлюксного насоса (MFS – major facilitator superfamily) [21]. Кроме того, флавинависимая моноксигеназа TetX обеспечивает резистентность ко всем тетрациклинам, так как катализирует их моногидроксилирование в присутствии молекул NADPH,  $\text{O}_2$  и  $\text{Mg}^{2+}$ , что приводит к внутримолекулярной циклизации и распаду молекулы препарата [22].

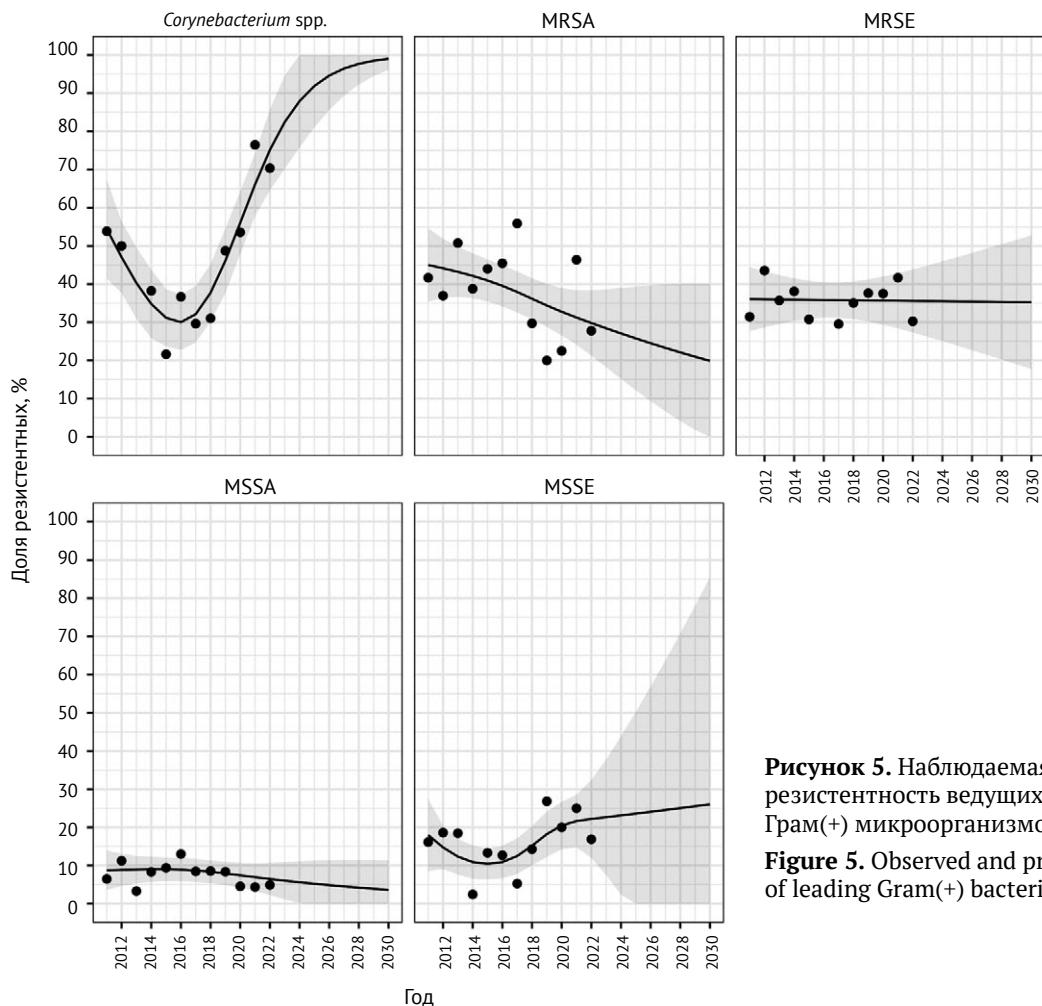
Несмотря на бактериостатическое действие, доксициклин демонстрирует активность в отношении 70% штаммов *S. epidermidis*, а также аддитивное (усиливающее) действие в комбинации с рифампицином, линезолидом и ципрофлоксацином [23], что позволяет рассматривать его как аль-

тернативу рифампицину при лечении пациентов с ортопедической инфекцией.

В целом за анализируемый период активность тетрациклина в отношении *Staphylococcus* spp. изменялась незначительно. При этом препарат демонстрировал большую активность в отношении штаммов стафилококков, чувствительных к метициллину. Устойчивость MSSA снизилась за период наблюдения с 9,1 до 5%, а для MSSE данный показатель был выше и составил в среднем 16,3% с ростом до 21% к 2021–2022 гг. Частота выделения устойчивых к тетрациклину штаммов MRSA колебалась в широких пределах от 21,3 до 45,7% с тенденцией к снижению и на период 2021–2022 гг. составила в среднем 38%. Доля устойчивых штаммов MRSE была стабильной весь период наблюдения и составила в среднем 35,5%.

В спектр действия тетрациклических, помимо стафилококков, входят и *Corynebacterium* spp. В Центре с 2011 по 2014 г. частота выделения резистентных штаммов *Corynebacterium* spp. уменьшилась с 57,0 до 28,4%, однако за следующие 8 лет наблюдения активность тетрациклина начала линейно снижаться, и в 2021–2022 гг. около 73,3% штаммов были к нему устойчивы (рис. 5).

Начиная с 1976 г., когда на примере *S. aureus* было подтверждено, что чувствительные к тетрациклину штаммы чувствительны и к другим препаратам тетрациклического ряда [24], чувствительность возбудителей определяли только к тетрациклину. Однако за последнее время все больше исследований демонстрируют, что миноциклин характеризуется большей активностью в сравнении с тетрациклином и доксициклином в отношении *S. aureus*, CoNS, *Enterococcus* spp. и даже карбапенем-устойчивых штаммов *Acinetobacter baumannii* [10, 25, 26]. Например, в недавнем исследовании чувствительности 85 изолятов CoNS M.A. Amer с соавторами показали, что из девяти протестированных антибиотиков (оксазолидиноны и гликопептиды не изучали) самую высокую активность продемонстрировали тетрациклины. Устойчивыми к тетрациклину были 28,3%, доксициклину – 11,7% и миноциклину – 8,3% изолятов [27]. Таким образом, на сегодняшний день имеется доказательная база для того, чтобы проводить тестирование на чувствительность к миноциклину штаммов, демонстрирующих резистентность к тетрациклину или доксициклину, что реализовано в нашем Центре с 2023 г.

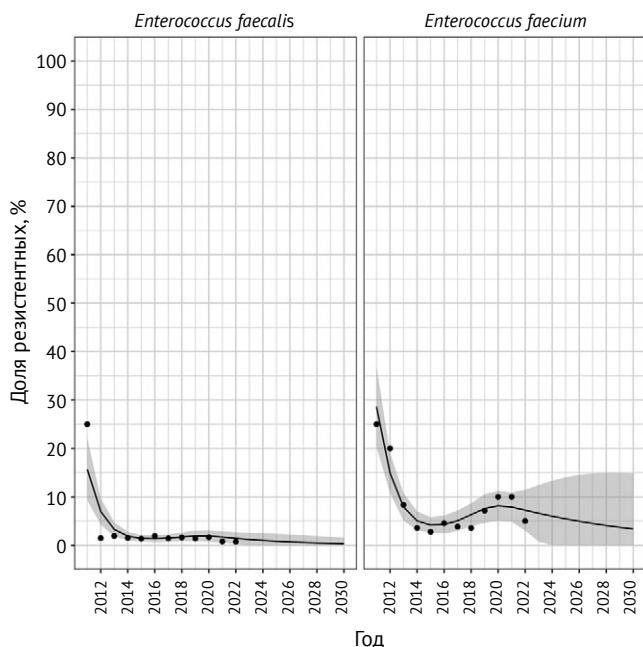


**Рисунок 5.** Наблюдаемая и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) микроорганизмов к тетрациклину  
**Figure 5.** Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to tetracycline

Тиацеклин принадлежит к классу глицилциклинов, структурно сходных с тетрациклином. Тиацеклин рассматривается в основном в контексте лечения инфекций, вызванных Грам(−) возбудителями. Однако, согласно EUCAST, определены контрольные точки и для таких возбудителей, как *Staphylococcus* spp. (включая метициллин-чувствительные и резистентные штаммы), *Enterococcus* spp. Тиацеклин может преодолевать два основных механизма резистентности микроорганизмов, наблюдаемых в отношении классических тетрациклинов первого и второго поколений: рибосомальную защиту и активное выведение. Была продемонстрирована перекрестная резистентность между тиацеклин- и миноциклин-резистентными изолятами *Enterobacteriaceae*, опосредованная эффлюксными насосами, обеспечивающими множественную лекарственную

устойчивость. В нашем исследовании штаммы *Enterococcus* spp. демонстрировали сохраненный профиль чувствительности к тиацеклину (рис. 6). Всего 5% *Enterococcus faecium* в 2022 г. были резистентными. Общий тренд также свидетельствует о сохраняющейся активности лекарственного препарата в отношении *Enterococcus* spp.

Несмотря на хорошую пенетрацию препаратов данной группы в костную ткань, низкий уровень нефротоксичности и низкую стоимость, тетрациклины нельзя рассматривать в качестве препарата выбора для стартовой эмпирической терапии. Однако пероральные формы доксициклина и миноциклина активно применяют в схемах лечения пациентов с ИАИ, в том числе в качестве длительной супрессивной терапии при невозможности выполнить радикальное хирургическое вмешательство [28, 29, 30].



**Рисунок 6.** Наблюдаемая и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) микроорганизмов к тигециклину

**Figure 6.** Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to tigecycline

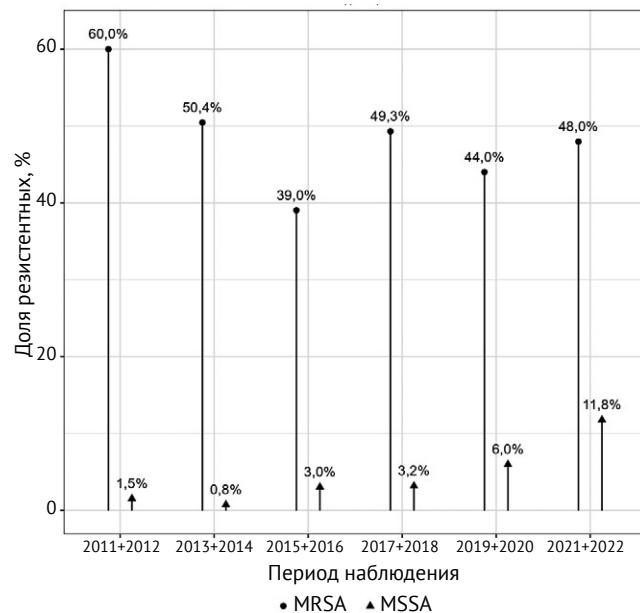
### Линкозамиды (клиндамицин)

Клиндамицин, препарат из группы линкозамидов, обладает, как и тетрациклины, бактериостатическим действием за счет связывания с 50S субъединицей рибосомы и ингибирования синтеза белка у широкого спектра микроорганизмов. Хорошо проникает в ткани и органы, включая костную ткань. Однако отмечается появление большого количества резистентных к нему штаммов стафилококков [31, 32]. Наиболее распространенным механизмом устойчивости бактерий является модификация целевого участка, опосредованная генами *erm*, кодирующими фермент метилазу, который изменяет 23S рибосомальную РНК.

R.R. Albavera-Gutierrez с соавторами в недавнем когортном исследовании показали, что чувствительность *S. aureus*, выделенных от пациентов с инфекцией, ассоциированной с ортопедическими имплантатами, к клиндамицину составила 89% [33]. Другие авторы установили, что устойчивость к клиндамицину была выше у культур MRSA в сравнении с MSSA — 79,4% против 41,8% [34].

В нашем исследовании была выявлена похожая закономерность для обоих видов стафилококков.

Доля устойчивых к клиндамицину MSSA увеличилась с 1,5 до 12% и в среднем составила 4,4%. В то же время частота выделения клиндамицин-резистентных MRSA варьировала в промежутке 39–60% с тенденцией к снижению до 48% к концу срока наблюдения (рис. 7).

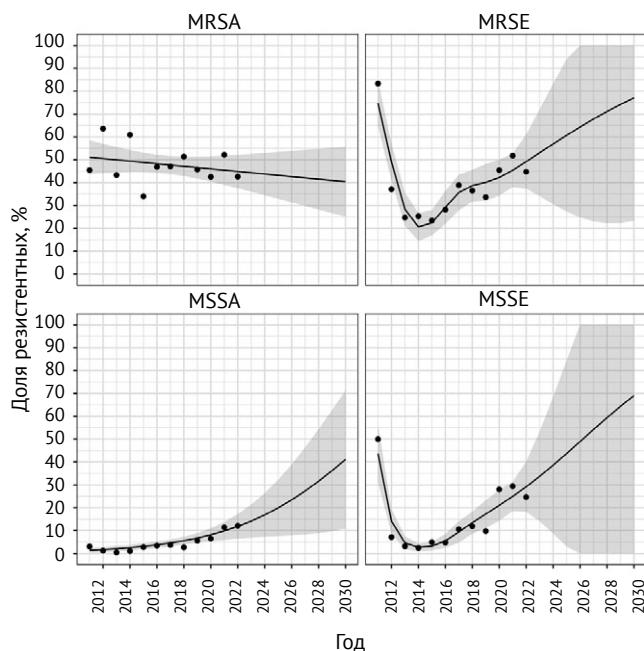


**Рисунок 7.** Доля резистентных к клиндамицину штаммов MSSA и MRSA

**Figure 7.** The proportion of clindamycin-resistant MSSA and MRSA strains

Динамика доли клиндамицин-резистентных *S. epidermidis* была схожей независимо от чувствительности к метициллину. Сначала фиксировали снижение показателя с 2011 по 2013 г., затем — рост, и к концу срока наблюдения доля устойчивых MSSE составила 27%, MRSE — 48% при средней величине показателя 11,6 и 36% соответственно (рис. 8).

Наличие парентеральной и пероральной форм выпуска, широкий диапазон дозировок, низкий аллергенный потенциал являются плюсами использования клиндамицина при лечении пациентов с ортопедической инфекцией, которое предполагает длительные курсы АБТ. Стандартная дозировка препарата — 600 мг каждые 8 ч. — обеспечивает высокую вероятность получения концентраций в тканях, равных по меньшей мере его МИК (0,25 мг/л) в отношении *Staphylococcus* spp. При повышении МИК более 0,25 мг/л возможны увеличение дозы до 450 мг и четырехкратный прием [35].



**Рисунок 8.** Наблюданная и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) микроорганизмов к клиндамицину

**Figure 8.** Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to clindamycin

Однако в последние годы опубликованы результаты нескольких исследований, которые показывают, что применение клиндамицина в комбинации с рифампицином существенно изменяет фармакокинетику линкозамида за счет увеличения его клиренса в 16 раз [36]. В такой ситуации достижение эффективной концентрации клиндамицина в тканях требует значительного увеличения его дозировки — непрерывной инфузии 4,2 г в сутки, что возможно только под контролем лекарственного мониторинга и при тщательном мониторинге нежелательных явлений, в частности антибиотик-ассоциированного колита [37]. Необходимо учитывать, что значительное влияние рифампицина на фармакокинетические/фармакодинамические показатели клиндамицина при их одновременном применении может привести к клинической неэффективности в случаях чувствительных к ним возбудителей.

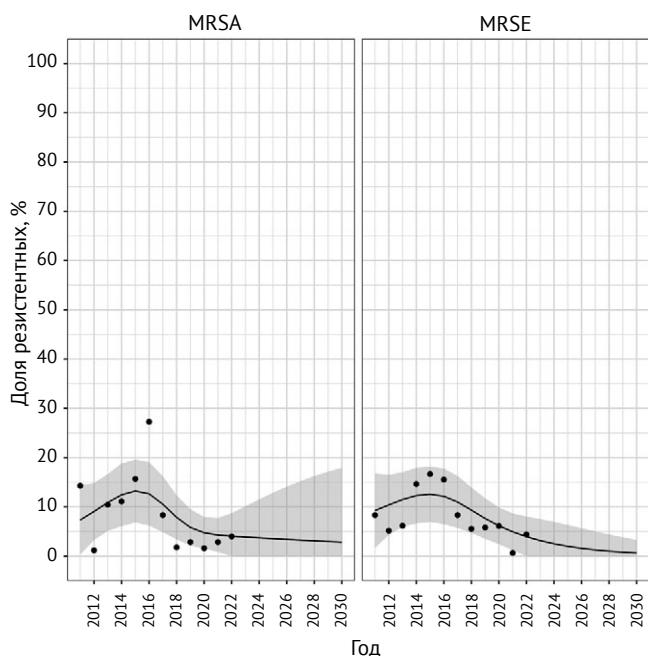
Узкий спектр действия и значительная доля устойчивых к антибиотику штаммов не позволяют рекомендовать клиндамицин для стартовой эмпирической терапии. Однако он является препаратом выбора для периоперационной профилак-

тики в травматологии и ортопедии у пациентов с аллергией на пенициллины и цефалоспорины. Недавние публикации результатов анализа норвежского регистра эндопротезирования с включением данных о 2655 пациентах, получивших в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики клиндамицин, демонстрируют его аналогичную с цефазолином эффективность в плане предупреждения ППИ при 5-летнем сроке наблюдения [38].

### Фосфомицин

Фосфомицин — единственное производное фосфоновой кислоты, разработанное для клинической практики в 1970-х гг., бактерицидный антибиотик широкого спектра действия с уникальным механизмом действия, низкой токсичностью и хорошей проникающей способностью в ткани при глубоких инфекциях костей и суставов. За счет низкой молекулярной массы (138 Да), не значительного связывания с белками плазмы и сходства его химической структуры с гидроксиапатитом хорошо проникает в костную ткань и распределяется в неорганической части кости [39]. Бактерицидное действие препарата определяется необратимым ингибированием ранней стадии синтеза клеточной стенки бактерий. Фосфомицин проявляет антимикробную активность в отношении широкого перечня патогенов. В спектр его активности среди Грам(+) бактерий входят стафилококки, в т.ч. устойчивые к метициллину, и энтерококки, в т.ч. и *E. faecium* [40]. Указанные свойства определяют эффективность препарата в лечении пациентов с ортопедической инфекцией [39, 41].

Данные локального мониторинга в нашем Центре демонстрируют активность фосфомицина в отношении более 90% стафилококков. В целом средняя доля устойчивых к данному препарату штаммов MRSA составила 5,8%, MRSE — 7,7% (рис. 9), MSSE — 7%. Все MSSA были чувствительны к фосфомицину. Несмотря на то, что фосфомицин включен в рекомендации для комбинированной терапии ИАИ, вызванной энтерококками, EUCAST не содержит критериев для оценки чувствительности энтерококков, в связи с чем чувствительность энтерококков к фосфомицину в бактериологической лаборатории не определяли. Несмотря на сохранение высокой активности, препарат не рассматриваются в качестве эмпирической терапии, однако широко применяют для лечения пациентов с ортопедической инфекцией.



**Рисунок 9.** Наблюдаемая и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) микроорганизмов к фосфомицину

**Figure 9.** Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to fosfomycin

Согласно инструкции по применению, дозирование фосфомицина возможно в широких пределах — до 24 г в сутки в 3–4 введения. Недавнее исследование показало, что введение фосфомицина пациентам с инфекциями костей и суставов в режиме непрерывной инфузии от 8 до 16 г в сутки позволяет достичнуть целевых доз препарата для эффективного подавления патогенов с МИК до 128 мг/л. В случае инфекции, вызванной *S. aureus* (включая MRSA) и CoNS, эффективный режим дозирования фосфомицина был соответственно по 2 г 6 раз в сутки и непрерывно 8 г в сутки [42]. Кроме того, препарат проявляет синергидное взаимодействие со многими антибиотиками, и в случае лечения ИАИ его необходимо применять в составе комбинированной терапии. Несмотря на то, что не было описано случаев развития приобретенной устойчивости возбудителей к фосфомицину, в экспериментальной работе было показано четырехкратное увеличение МИК в ходе лечения ИАИ у лабораторных животных [40]. Одной из наиболее эффективных комбинаций в настоящее время считают сочетание фосфомицина с рифампицином, что, по-видимому, обусловлено выраженным антибиопленочным действием рифампицина при ИАИ [40, 43].

цина с рифампицином, что, по-видимому, обусловлено выраженным антибиопленочным действием рифампицина при ИАИ [40, 43].

### Другие группы антибактериальных препаратов

При проведении микробиологического исследования биоматериала и удаленных конструкций пациентов с ортопедической инфекцией, вызванной различными Грам(+) микроорганизмами, выполняли определение антибиотикочувствительности к эритромицину, гентамицину, имипенему в соответствии с международными рекомендациями EUCAST по определению антибиотикочувствительности выделенных бактерий.

Однако макролиды, учитывая фармакокинетические особенности данных препаратов, не используют для антибактериальной профилактики или терапии ортопедической инфекции. Гентамицин в клинической практике для системной терапии применяется крайне редко, несмотря на то, что присутствует в некоторых рекомендациях по лечению ППИ в качестве дополнительного препарата для комбинированной терапии инфекции, вызванной *E. faecalis* [8]. В связи с указанными фактами данные локального мониторинга для них не представлены.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным исследования, ни один из антибиотиков широкого спектра нельзя рекомендовать для использования в стартовой эмпирической терапии ортопедической инфекции. Фторхинолоны и ко-тримоксазол активны в отношении 30–33%, тетрациклины — в отношении 39% (преимущественно за счет сохраняющейся активности миоциклина и тигециклина), клиндамицин — в отношении 64% Грам(+) возбудителей. Фосфомицин сохраняет активность в отношении примерно 90% стафилококков. Однако на сегодняшний день нет критерии для оценки чувствительности к нему энтерококков, в связи с чем чувствительность энтерококков к фосфомицину не определяли. Для ускорения принятия решений необходимо знать эпидемиологию заболеваемости, этиологическую значимость различных видов бактерий и их распространенность, а также основные тенденции изменения резистентности возбудителей к antimикробным препаратам.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

## Заявленный вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

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.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**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.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Tubb C.C., Polkowksi G.G., Krause B. Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(8):e340-e348. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-19-00405>.
2. Birt M.C., Anderson D.W., Bruce Toby E., Wang J. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. *J Orthop.* 2016;14(1):45-52. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2016.10.004>.
3. Zimmerli W., Senni P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS.* 2017;125(4):353-364. <https://doi.org/10.1111/apm.12687>.
4. Касимова А.Р., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Радаева К.С., Рукина А.Н. и др. Двенадцатилетняя динамика спектра ведущих возбудителей ортопедической инфекции: ретроспективное исследование. *Травматология и ортопедия России.* 2024;30(1):66-75. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16720>. Kasimova A.R., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetsky A.N., Radaeva K.S., Rukina A.N. et al. Twelve-Year Dynamics of Leading Pathogens Spectrum Causing Orthopedic Infection: A Retrospective Study. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2024;30(1):66-75. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16720>.
5. Цискарошвили А.В., Меликова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности. *Гений Ортопедии.* 2022;28(2):179-188. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188>. Tsiskarashvili A., Melikova R., Novozhilova E. Analysis of six-year monitoring of common pathogens causing periprosthetic joint infection of major joints and the tendency to resistance. *Genij Ortopedii.* 2022;28(2):179-188. (In Russian). <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188>.
6. Fröschen F.S., Randau T.M., Franz A., Molitor E., Hischebeth G.T.R. Microbiological Profiles of Patients with Periprosthetic Joint Infection of the Hip or Knee. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(7):1654. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071654>.
7. 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. 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 of Russia.* 2016;22(1):33-45. (In Russian).
8. Bernard L., Arvieux C., Brunschweiler B., Touchais S., Ansart S., Bru J.P. et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med.* 2021;384(21):1991-2001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020198>.
9. Hussen N.H.A., Qadir S.H., Rahman H.S., Hamalaw Y.Y., Kareem P.S.S., Hamza B.A. Long-term toxicity of fluoroquinolones: a comprehensive review. *Drug Chem Toxicol.* 2024;47(5):795-806. <https://doi.org/10.1080/01480545.2023.2240036>.
10. Perdigão Neto L.V., Oliveira M.S., Orsi T.D., Prado G.V.B.D., Martins R.C.R., Leite G.C. et al. Alternative drugs against multiresistant Gram-negative bacteria. *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;23:33-37. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.025>.
11. Касимова А.Р., Божкова С.А., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Рукина А.Н. и др. Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения. Часть 1: пенициллины, цефалоспорины, гликопептиды, оксазолидиноны, фузидиевая кислота,rifampicin. *Травматология и ортопедия России.* 2025;31(2):5-17. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17680>. Kasimova A.R., Bozhkova S.A., Tufanova O.S., Gordina E.M., Gvozdetsky A.N., Rukina A.N. et al. Choice of Antibiotics for the Treatment of Orthopedic Infection Caused by Gram-Positive Pathogens, Based on a 12-Year Follow-Up. Part 1: Penicillins, Cephalosporins, Glycopeptides, Oxazolidinones, Fusidic Acid, Rifampicin. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2025;31(2):5-17. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17680>.

## DISCLAIMERS

## Author contribution

All authors made equal contributions to the study and the publication.

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 study was not supported by any external sources of funding.

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

**Ethics approval.** Not applicable.

**Consent for publication.** Not required.

12. Majalekar P.P., Shirote P.J. Fluoroquinolones: Blessings or Curses. *Curr Drug Targets*. 2020;21(13):1354-1370. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200621193355>.
13. Zang W., Li D., Gao L., Gao S., Hao P., Bian H. The Antibacterial Potential of Ciprofloxacin Hybrids against *Staphylococcus aureus*. *Curr Top Med Chem*. 2022;22(12):1020-1034. <https://doi.org/10.2174/156802662266220317162132>.
14. Domingues M., Torre C., Guerreiro J.P., Barata P., Correia-Neves M., Rocha J. et al. COVID-19 pandemic and the quality of antibiotic use in primary care: an interrupted time-series study. *Int J Qual Health Care*. 2023;35(2):mzad014. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzad014>.
15. Kalt F., Schulthess B., Sidler F., Herren S., Fucentese S.F., Zingg P.O. et al. *Corynebacterium Species* Rarely Cause Orthopedic Infections. *J Clin Microbiol*. 2018;56(12):e01200-e01218. <https://doi.org/10.1128/JCM.01200-18>.
16. Milosavljevic M.N., Milosavljevic J.Z., Kocovic A.G., Stefanovic S.M., Jankovic S.M., Djesevic M. et al. Antimicrobial treatment of *Corynebacterium striatum* invasive infections: a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2021;63:e49. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202163049>.
17. El Haj C., Murillo O., Ribera A., Lloberas N., Gómez-Junyent J., Tubau F. et al. Evaluation of linezolid or trimethoprim/sulfamethoxazole in combination with rifampicin as alternative oral treatments based on an in vitro pharmacodynamic model of staphylococcal biofilm. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(6):854-861. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.01.014>.
18. Sánchez-Osuna M., Cortés P., Llagostera M., Barbé J., Erill I. Exploration into the origins and mobilization of di-hydrofolate reductase genes and the emergence of clinical resistance to trimethoprim. *Microb Genom*. 2020;6(11):mgen000440. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000440>.
19. Wormser G.P., Keusch G.T., Heel R.C. Co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole): an updated review of its antibacterial activity and clinical efficacy. *Drugs*. 1982;24(6):459-518. <https://doi.org/10.2165/00003495-198224060-00002>.
20. Thabit A.K., Fatani D.F., Bamakhrama M.S., Barnawi O.A., Basudan L.O., Alhejaili S.F. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis*. 2019;81:128-136. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.02.005>.
21. Mahey N., Tambat R., Verma D.K., Chandal N., Thakur K.G., Nandanwar H. Antifungal Azoles as Tetracycline Resistance Modifiers in *Staphylococcus aureus*. *Appl Environ Microbiol*. 2021;87(15):e0015521. <https://doi.org/10.1128/AEM.00155-21>.
22. Baquero F., Martínez J.L., Lanza V.F., Rodríguez-Beltrán J., Galán J.C., San Millán A. et al. Evolutionary Pathways and Trajectories in Antibiotic Resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(4):e0005019. <https://doi.org/10.1128/CMR.00050-19>.
23. Hamad T., Hellmark B., Nilsson-Augustinsson Å., Söderquist B. Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections, with focus on doxycycline. *APMIS*. 2015;123(12):1055-1060. <https://doi.org/10.1111/apm.12465>.
24. Lewis S.A., Altemeier W.A. Correlation of *in vitro* resistance of *Staphylococcus aureus* to tetracycline, doxycycline, and minocycline with *in vivo* use. *Cancer Chemotherapy*. 1976;22(5):319-323. <https://doi.org/10.1159/000221939>.
25. Doub J.B., Nandi S., Putnam N. Retention of Minocycline Susceptibility When Gram-Positive Periprosthetic Joint Infection Isolates Are Non-Susceptible to Doxycycline. *Infect Dis Rep*. 2022;14(5):641-645. <https://doi.org/10.3390/idr14050069>.
26. Wang P., Bowler S.L., Kantz S.F., Mettus R.T., Guo Y., McElheny C.L. et al. Comparison of Minocycline Susceptibility Testing Methods for Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*. 2016;54(12):2937-2941. <https://doi.org/10.1128/JCM.01810-16>.
27. Amer M.A., Darwish M.M., Soliman N.S., Amin H.M. Resistome, mobilome, and virulome explored in clinical isolates derived from acne patients in Egypt: unveiling unique traits of an emerging coagulase-negative *Staphylococcus* pathogen. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1328390. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1328390>.
28. Pradier M., Robineau O., Boucher A., Titecat M., Blondiaux N., Valette M. et al. Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. *Infection*. 2018;46(1):39-47. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1077-1>.
29. Ceccarelli G., Perciballi B., Russo A., Martini P., Marchetti F., Capparuccia M.R. et al. Chronic Suppressive Antibiotic Treatment for Staphylococcal Bone and Joint Implant-Related Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(5):937. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050937>.
30. Pradier M., Nguyen S., Robineau O., Titecat M., Blondiaux N., Valette M. et al. Suppressive antibiotic therapy with oral doxycycline for *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection: a retrospective study of 39 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(3):447-452. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.04.019>.
31. Helmy H.A., AbdElhamed M.R., Youssef M.I., El Zamek H.M.F., Kamal A., Abdelfattah A. et al. A Multicenter Experience of Inducible Clindamycin Resistance in *Staphylococcus aureus* Infection among 800 Egyptian Patients with or without Diabetes Mellitus. *Am J Trop Med Hyg*. 2023;109(2):350-355. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.22-0492>.
32. Hu L., Fu J., Zhou Y., Chai W., Zhang G., Hao L. et al. Trends in microbiological profiles and antibiotic resistance in periprosthetic joint infections. *J Int Med Res*. 2021;49(3):3000605211002784. <https://doi.org/10.1177/03000605211002784>.
33. Albavera-Gutierrez R.R., Espinosa-Ramos M.A., Rebollo-Bello E., Paredes-Herrera F.J., Carballo-Lucero D., Valencia-Ledezma O.E. et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* Infections in the Implantation of Orthopedic Devices in a Third-Level Hospital: An Observational Cohort Study. *Pathogens*. 2024;13(8):620. <https://doi.org/10.3390/pathogens13080620>.
34. Adhikari R.P., Shrestha S., Barakoti A., Amatya R. Inducible clindamycin and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in a tertiary care hospital, Kathmandu, Nepal. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):483. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2584-5>.

35. Mimram L., Magréault S., Kerroumi Y., Salmon D., Kably B., Marmor S. et al. Population Pharmacokinetics of Orally Administered Clindamycin to Treat Prosthetic Joint Infections: A Prospective Study. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(11):1462. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111462>.
36. Goulenok T., Seurat J., Selle A., Jullien V., Leflon-Guibout V., Grall N. et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and clindamycin in staphylococcal osteoarticular infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(2):106885. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106885>.
37. Mimram L., Magréault S., Kerroumi Y., Salmon D., Kably B., Marmor S. et al. What clindamycin dose should be administered by continuous infusion during combination therapy with rifampicin? A prospective population pharmacokinetics study. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(12):2943-2949. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad335>.
38. Pawloy K., Fenstad A.M., Leta T., Hallan G., Gjertsen J.E., Dale H. et al. No difference in risk of revision due to infection between clindamycin and cephalosporins as antibiotic prophylaxis in cemented primary total knee replacements: a report from the Norwegian Arthroplasty Register 2005-2020. *Acta Orthop*. 2023;94:404-409. <https://doi.org/10.2340/17453674.2023.16907>.
39. Tsegka K.G., Voulgaris G.L., Kyriakidou M., Kapaskelis A., Falagas M.E. Intravenous fosfomycin for the treatment of patients with bone and joint infections: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2022;20(1):33-43. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1932463>.
40. Mihailescu R., Furustrand Tafin U., Corvec S., Oliva A., Betrisey B., Borens O. et al. High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm *in vitro* and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2547-2553. <https://doi.org/10.1128/AAC.02420-12>.
41. Renz N., Trebse R., Akgün D., Perka C., Trampuz A. Enterococcal periprosthetic joint infection: clinical and microbiological findings from an 8-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):1083. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4691-y>.
42. Rinaldi M., Cojutti P.G., Zamparini E., Tedeschi S., Rossi N., Conti M. et al. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulation for dosage optimization of fosfomycin in the treatment of osteoarticular infections in patients without renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;65(5):e02038-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02038-20>.
43. Rieg S., Ernst A., Peyerl-Hoffmann G., Joost I., Camp J., Hellmich M. et al. Combination therapy with rifampicin or fosfomycin in patients with *Staphylococcus aureus* bloodstream infection at high risk for complications or relapse: results of a large prospective observational cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(8):2282-2290. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa144>.

**Сведения об авторах**

- ✉ Касимова Алина Рашидовна — канд. мед. наук  
Адрес: Россия, 195427, г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Байкова, д. 8  
<https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>  
e-mail: kasi-alina@yandex.ru
- Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук,  
профессор  
<https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>  
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru
- Туфанова Ольга Сергеевна  
<https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>  
e-mail: katieva@mail.ru
- Гордина Екатерина Михайловна — канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0003-2326-7413>  
e-mail: emgordina@win.rniito.ru
- Гвоздецкий Антон Николаевич — канд. мед. наук  
<https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>  
e-mail: Gvozdetskiy\_AN@hotmail.com
- Тихилов Рашид Муртузалиевич — д-р мед. наук,  
профессор, чл.-кор. РАН  
<https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>  
e-mail: rtikhilov@gmail.com

**Authors' information**

- ✉ Alina R. Kasimova — Cand. Sci. (Med.)  
Address: 8, Akademika Baykova st., St. Petersburg,  
195427, Russia  
<https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>  
e-mail: kasi-alina@yandex.ru
- Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), Professor  
<https://orcid.org/0000-0002-2083-2424>  
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru
- Olga S. Tufanova  
<https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>  
e-mail: katieva@mail.ru
- Ekaterina M. Gordina — Cand. Sci. (Med.)  
<https://orcid.org/0000-0003-2326-7413>  
e-mail: emgordina@win.rniito.ru
- Anton N. Gvozdetsky — Cand. Sci. (Med.)  
<https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>  
e-mail: Gvozdetskiy\_AN@hotmail.com
- Rashid M. Tikhilov — Dr. Sci. (Med.), Professor,  
Corresponding Member of the RAS  
<https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>  
e-mail: rtikhilov@gmail.com