

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ: ВЕДУЩИЕ ВОЗБУДИТЕЛИ, ЛОКАЛЬНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Божкова¹, Р.М. Тихилов^{1,2}, М.В. Краснова¹, А.Н. Рукина¹

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России,

директор – д.м.н., профессор Р.М. Тихилов

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова» Минздрава России,

ректор – д.м.н., профессор О.Г. Хурцилава

Санкт-Петербург

Инфекция области хирургического вмешательства до настоящего времени остается одним из наиболее серьезных осложнений эндопротезирования суставов, спондилосинтеза и других ортопедических операций. В патогенезе данного осложнения большую роль играет установка имплантата. Настоящее ретроспективное исследование основано на изучении этиологии имплантат-ассоциированной инфекции после ортопедических операций за 3-летний период (2010–2012). Проанализирован профиль антибиотикорезистентности у 1350 клинических штаммов бактерий. Выполнена оценка способности формировать микробные биопленки у 394 штаммов *Staphylococcus spp.* Статистический анализ данных выполнен с использованием Z-критерия стандартного нормального распределения для оценки разности между долями. Установлено, что в видовом спектре возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции ведущие позиции занимают *S. aureus* и *S. epidermidis* (49,9%), далее следуют *Enterococcus faecalis* (6,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (5,9%), *Acinetobacter spp.* (5,1%) и представители семейства энтеробактерий (4,1%). Установлено, что штаммы *S. epidermidis* по сравнению с *S. aureus* характеризуются более высокой резистентностью к метициллину (56,6% vs. 23,9%; $p < 0,05$) и чаще обладают выраженной способностью к формированию микробных биопленок (46,4 vs 37,3%; $p < 0,05$). Штаммы обоих видов стафилококков, изолированные из тканевых биоптатов и с ортопедических конструкций, значимо чаще характеризовались выраженной способностью к формированию биопленки, чем изоляты из аспиратов ($p < 0,05$). На основании полученных данных об антибиотикорезистентности выделенных патогенов сформированы рекомендации по выбору антимикробных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии имплантат-ассоциированной инфекции после ортопедических операций.

Ключевые слова: имплантат-ассоциированная инфекция, инфекционные осложнения, ортопедическая хирургия, этиология, биопленки, антибактериальная терапия.

ORTHOPEDIC IMPLANT-ASSOCIATED INFECTION: THE MAIN ETIOLOGICAL AGENTS, LOCAL RESISTANCE AND ANTIMICROBIAL THERAPY RECOMMENDATIONS

S.A. Bozhkova¹, R.M. Tikhilov^{1,2}, M.V. Krasnova¹, A.N. Rukina¹

¹ Vreden Russian Research Institute for Traumatology and Orthopedics,

Director – R.M. Tikhilov, MD professor

² Mechnikov North-Western State Medical University,

rector – O.G. Khurtsilava, MD Professor

St. Petersburg

Surgical site infections remain a major complication of arthroplasty, spinal stabilization or other orthopedic surgeries. The pathogenesis of these complications is related to use orthopedic implants. This retrospective study investigated the microbiological etiology of implant-associated infection after orthopedic surgery over a 3-year period (2010–2012). The antibiotic resistance profiles of 1350 clinical microbial isolates were determined. The biofilm forming capacity of 394 staphylococcal strains was tested. Statistical analysis was performed using Z-criterion. From a results of the microbiological culture, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* were isolated in 49,9% of cases, followed by: *Enterococcus faecalis* – 6,4%, *Pseudomonas aeruginosa* – 5,9%, *Acinetobacter spp.* – 5,1% and members of the family *Enterobacteriaceae* – 4,1%. MRSA amounted to 23,9% and MRSE – 56,6% ($p < 0,05$). The percentage of strong biofilm forming strains was more among *S. epidermidis* strains compared to *S. aureus* strains (46,4 vs 37,3%; $p < 0,05$). The strains of both *Staphylococcus spp.*, isolated from tissue bioptates and removed orthopedic implants, possessed strong biofilm forming capacity more often than isolates from aspirates ($p < 0,05$). The recommendations for empirical and etiotropic therapy of implant-associated infection after orthopedic surgeries were developed on the basis of data on antibiotic resistance of studied microorganisms.

Key words: implant-associated infection, infection complications, orthopedic surgery, etiology, biofilms, antimicrobial therapy.

Большие ортопедические операции, такие как эндопротезирование крупных суставов, спондилосинтез и другие, как правило, связаны с установкой металлоконструкций. Установка постоянного имплантата приводит к возникновению пожизненного риска развития инфекции [30], которая может привести к хроническому постимплантационному остеомиелиту и инвалидизации больного, а в самых тяжелых случаях при генерализации процесса с развитием синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса – к летальному исходу.

Наилучших результатов в лечении имплантат-ассоциированной инфекции (ИАИ) после больших ортопедических операций удается достичь при сочетании хирургического вмешательства с длительной этиотропной терапией, эффективность которой определяется рациональным подбором антимикробного препарата [31]. «Идеальный» антибактериальный препарат для лечения хирургической инфекции в ортопедии должен обладать бактерицидным действием в отношении конкретного возбудителя, создавать высокие концентрации в костях, суставах и мягких тканях и иметь высокий профиль безопасности. Трудность заключается в том, что в настоящее время для большинства антибиотиков нет убедительной доказательной базы в отношении их применения при ортопедической ИАИ [12].

Ведущими возбудителями хирургической инфекции в ортопедии, включая остеомиелит и параэндопротезную инфекцию, являются стафилококки: *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [31]. Обладая скудным набором вирулентных свойств, *S. epidermidis* не может вызвать инфекцию в иммунокомпетентном организме. Однако в условиях травмы и хирургического стресса на фоне эндопротезирования суставов и реконструктивных операций на костях, особенно сопровождающихся массивной кровопотерей, иммунореактивность снижается, и это способствует проявлению в полной мере вирулентных свойств условно-патогенными микроорганизмами, вследствие чего развивается гнойно-септическая инфекция. При этом именно такие мало вирулентные возбудители способны вызывать бессимптомное течение инфекционного процесса, который может проявляться только прогрессирующим болями в оперированном суставе, как при асептическом расшатывании эндопротеза. В таких случаях диагноз инфекции часто устанавливается после ревизионной операции при получении результатов бактериологического исследования интраоперационно взятых тканевых биоптатов и удаленных конструкций и затем подтверждается результатами гистологии [30].

Наиболее проблемными для лечения являются инфекции, вызванные метициллинорезистентными (MR) штаммами *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE). Частота выявления MRSA повсеместно растет: в США в 2000 г. в отделениях интенсивной терапии она достигла 53% и превысила аналогичный показатель за период 1995–1999 гг. на 29% [19]. В России в травматолого-ортопедических отделениях устойчивость к метициллину выявлена у 42,1% изолятов *S. aureus* [2]. В развитии ИАИ возрастает значение MRSE с высокой вероятностью хронизации инфекционного процесса, особенно при невозможности выполнения радикальной санации гнойного очага с удалением имплантата [13].

На сегодняшний день общепризнанно, что ведущая роль *S. aureus* и *S. epidermidis* в этиологии ортопедической инфекции во многом обусловлена их способностью быстро формировать многоуровневые микробные биопленки на поверхности искусственных имплантатов [8]. Существование возбудителей в составе биопленок затрудняет диагностику ИАИ и существенно снижает эффективность антибактериальной терапии [26].

Доля других грамположительных возбудителей, стрептококков и энтерококков, составляет в среднем 10% в этиологической структуре ортопедической инфекции. В 8–10% случаев возбудителями ИАИ могут быть *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* [16]. Подбор активных антибиотиков в этих ситуациях непрост: во всем мире существует настороженность в отношении госпитальных штаммов грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, обусловленной наличием ферментов β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз, блокирующих активность всех препаратов группы β-лактамов, включая карбапенемы [20].

В условиях драматического роста резистентности микроорганизмов к антибиотикам, часто используемым в клинической практике, наряду с малым количеством и высокой стоимостью препаратов, сохраняющих активность в отношении полирезистентных микроорганизмов, особую значимость приобретает выбор антибиотиков для рациональной терапии ортопедической ИАИ.

Цель настоящего исследования – определить спектр антимикробных препаратов для эмпирической и этиотропной терапии имплантат-ассоциированной инфекции в стационаре травматолого-ортопедического профиля на основе данных локального мониторинга чувствительности ведущих возбудителей ИАИ за 2010–2012 гг.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ этиологической структуры с определением спектра ведущих возбудителей ИАИ после ортопедических операций у пациентов, лечившихся в отделении гнойной хирургии РНИИТО им. Р.Р. Вредена с января 2010 по декабрь 2012 г. Проанализированы антибиотикограммы 1350 штаммов бактерий – возбудителей ИАИ, выделенных из образцов биоматериала от пациентов (тканевых биоптатов, аспиратов), а также с удаленных металлоконструкций (эндопротезов, винтов, пластин, цементных спейсеров и др.). К ведущим возбудителям были отнесены микроорганизмы, доля которых в видовой структуре составила более 4%.

Идентификацию возбудителей и тестирование антибиотикочувствительности осуществляли в соответствии со стандартными методиками, принятыми в лаборатории [1]. Для оценки способности к формированию биопленок по модифицированному методу G.D. Christensen с соавторами [9] исследовано 394 штамма стафилококков (241 – *S. aureus* и 153 – *S. epidermidis*), выделенных в 2012 г.

Эпидемиологический анализ результатов исследования выполняли с применением программы «Система микробиологического мониторинга “Микроб-2”» (© 1999 – 2013 МедПроект-3); статистическую обработку – с помощью MS Office Excel 2007 (Microsoft, США), для статистического анализа полученных данных был использован Z-критерий стандартного нормального распределения для оценки разности между долями [4].

Результаты и обсуждение

В видовом спектре возбудителей ИАИ ведущие позиции занимают два вида стафилококков

(*S. aureus* и *S. epidermidis*) – 49,9%, далее следуют *Enterococcus faecalis* – 6,4%, представители неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Acinetobacter spp.* и *P. aeruginosa*) – 11% и представители семейства энтеробактерий (*E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*) – 4,1% (рис. 1).

Лидеры этиологической структуры ортопедической ИАИ, *S. aureus* и *S. epidermidis*, в высокой степени резистентны к наиболее широко используемым антибиотикам. Установлено, что штаммы *S. epidermidis* по сравнению с *S. aureus* характеризуются более высокой резистентностью к метициллину (56,6% vs. 23,9%; $p < 0,05$) и чаще обладают выраженной способностью к формированию микробных биопленок (46,4 vs. 37,3%), причем последнее свойство в большей степени присуще штаммам *S. epidermidis*, выделенным с ортопедических конструкций. В целом, штаммы стафилококков, изолированные из тканевых биоптатов и с ортопедических конструкций, значимо чаще ($p < 0,05$) характеризовались выраженной способностью к формированию биопленки, чем изоляты из аспиратов (рис. 2).

Метициллиночувствительные (MS) штаммы стафилококков, как правило, не представляют особых проблем для лечения, поскольку резистентность MSSA традиционно высока лишь к пенициллину (77%), а к прочим антибиотикам составляет 0,3–8,8%. Штаммы MSSE, напротив, менее устойчивы к бензилпенициллину (50,5%; $p < 0,05$), а к другим антибиотикам устойчивы в 1,5–35,5% случаев. Таким образом, препаратами выбора при ИАИ, обусловленной MS-стафилококками обоих видов, являются β -лактамы антибиотики с атистафилококковым эффектом: оксациллин, цефалоспорины I–II поколения, а при их непереносимости – клиндамицин или фторхинолоны, причем предпочтение следует отдавать моксифлоксацину.

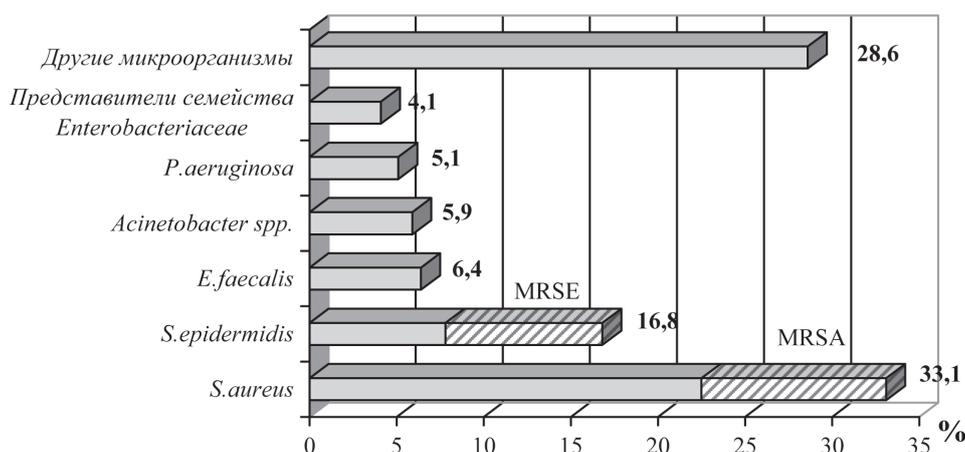


Рис. 1. Видовая структура ведущих возбудителей ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции за период 2010–2012 гг.

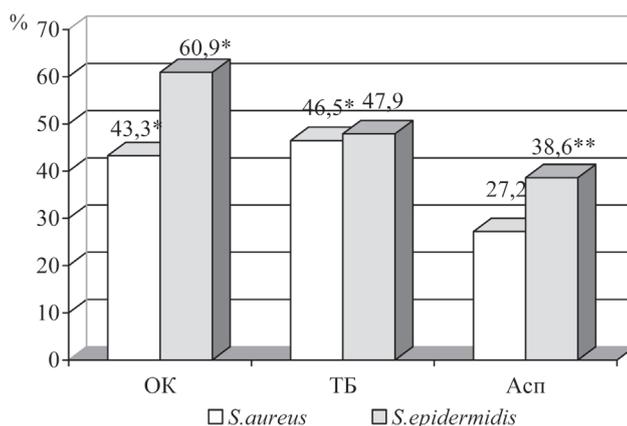


Рис. 2. Доля штаммов *S. aureus* (n=241) и *S. epidermidis* (n=153) с выраженной способностью к биопленкообразованию в зависимости от источника выделения: ОК – удаленные ортопедические конструкции, ТБ – тканевые биопаты, Асп – аспираты
* p<0,05 при сравнении с долей изолятов, выделенных из аспиратов; ** p<0,01 при сравнении с долей изолятов *S. aureus*, выделенных из того же источника

У метициллинорезистентных (MR) стафилококков профили резистентности выглядят менее благополучно (табл. 1). Устойчивость MR-представителей обоих исследуемых видов была высокой к гентамицину и ципрофлоксацину (67–78%), к моксифлоксацину резистентность значимо выше у MRSA (p<0,05), а к тет-

рациклину, ко-тримоксазолу, клиндамицину и эритромицину – у MRSE (p<0,05). Таким образом, назначать указанные антибиотики необходимо только в составе комбинированной терапии, при их подтвержденной активности в отношении конкретного штамма – возбудителя парапротезной инфекции.

Таблица 1

Резистентность штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* – возбудителей парапротезной инфекции, %

Международное непатентованное название лекарственного средства	MSSA (n=409)	MSSE (n=92)	MRSA (n=126)	MRSE (n=119)
Бензилпенициллин	76,9*	50,5	100,0	100,0
Тетрацилин	8,8*	19,8	27,2**	41,5
Эритромицин	7,4*	35,5	48,4**	61,3
Ципрофлоксацин	3,5*	16,5	78,2	67,2
Клиндамицин	3,2	5,2	52,9**	38,6
Гентамицин	2,0*	17,6	72,6	68,4
Рифампицин	1,0	2,2	25,4	26,3
Моксифлоксацин	0,9	1,5	50,5**	25,8
Ко-тримоксазол	0,7*	22,2	10,6**	45,9
Фосфомицин	0,3*	14,3	10,2	7,9
Фузидиевая кислота	0,0	0,0	0,0	2,1
Ванкомицин	0,0	0,0	0,0	0,0
Линезолид	0,0	0,0	0,0	0,0
Тигециклин	0,0	0,0	0,0	0,0
Тейкопланин	0,0	0,0	0,0	0,0

* p< 0,05 при сравнении MSSA и MSSE;

** p< 0,05 при сравнении MRSA и MRSE.

Как следует из приведенных данных, доступные терапевтические возможности для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных MR-штаммами, крайне ограничены из-за свойственной им полирезистентности. Зачастую против таких штаммов остаются активными лишь отдельные антимикробные препараты из множества предлагаемых фармацевтическим рынком. В нашем исследовании наибольшую антистафилококковую активность продемонстрировали гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин), линезолид, тигециклин и фузидиевая кислота. Далее за указанными антибиотиками следует фосфомицин, обладающий бактерицидным действием и активный в отношении почти 90% всех исследованных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*. Препарат характеризуется хорошим проникновением в кортикальный слой и губчатую кость у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава и с хроническим остеомиелитом [16, 24], а также эффективностью в отношении расположенных в макрофагах бактерий, в частности *S. aureus*, что способствует предупреждению хронизации и рецидивов инфекции [14]. Таким образом, фосфомицин можно рассматривать как компонент этиотропной антибактериальной терапии различных форм инфекций костей и суставов, в том числе вызванных метициллинорезистентными штаммами стафилококков.

Рифампицин был активен в отношении 74–75% MR-штаммов стафилококков. Для достижения хорошего антистафилококкового эффекта рифампицин, так же как и фузидиевую кислоту – препараты, сохранившие активность, – необходимо сочетать с β -лактамами или фтор-

хинолонами [6]. Большинство зарубежных исследователей предлагают широко использовать рифампицин, в том числе в сочетании с гликопептидами или линезолидом, в составе комбинированной терапии парапротезных инфекций стафилококковой этиологии [10], для усиления бактерицидного эффекта, для воздействия на микробные биопленки, а также на клетки бактерий, расположенные в макрофагах (табл. 2).

Гликопептидные антибиотики (ванкомицин и тейкопланин) во всех странах мира до настоящего времени остаются препаратами выбора при инфекциях, обусловленных штаммами MRSA и MRSE, несмотря на заметное в последние годы снижение эффективности ванкомицина при антибактериальной терапии инфекций, вызванных MR-стафилококками, *in vitro* чувствительными к ванкомицину [15]. Маркерами возможного снижения клинической эффективности могут служить более высокие значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) ванкомицина в отношении отдельных штаммов стафилококков. Так, Moise-Broder с соавторами показали, что при лечении тяжелых MRSA-инфекций при значениях МИК $\leq 0,5$ мкг/мл эффективность ванкомицина достигала 52,4%; при возрастании МИК до 1 мкг/мл эффективность его действия снижалась до 29%; при МИК = 2 мкг/мл ванкомицин был эффективен только в 8% случаев [18]. По нашим данным, только в отношении 9,4% штаммов MRSA и 8,3% – MRSE значения МИК ванкомицина не превышали 0,5 мкг/мл; в то же время в отношении 34,1% изолятов MRSA и 51% – MRSE величина МИК ванкомицина составляла не менее 1,5 мкг/мл (рис. 3).

Таблица 2

Комбинации антибиотиков, эффективные в отношении метициллинорезистентных стафилококков, по данным научной медицинской литературы

Комбинированная антибактериальная терапия	Преимущества по сравнению с монотерапией	Автор
Ко-тримоксазол + ванкомицин	Активность в отношении внутриклеточно расположенных стафилококков	Yamaoka T. [28]
Рифампицин + ванкомицин	Активность в отношении внутриклеточно расположенных и биофильм-ассоциированных стафилококков	Rose W.E., Poppens P.T. [24]; Yamaoka T. [28]
Рифампицин + даптомицин или линезолид или тигециклин	Активность в отношении стафилококковых биопленок	Raad I. с соавторами [21]; Yin L.Y. с соавторами [29]
Рифампицин + ко-тримоксазол или фторхинолон или фузидиевая кислота	Клиническая эффективность при лечении инфекции протезированных суставов стафилококковой этиологии. Эрадикация возбудителя при сохранении эндопротеза	Barberán J. [7]
Фузидиевая кислота + β -лактамы или рифампицин или фторхинолон	Клиническая эффективность при лечении инфекции протезированных суставов стафилококковой этиологии. Предотвращение роста резистентности возбудителей	Aboltins C.A. с соавторами [6]

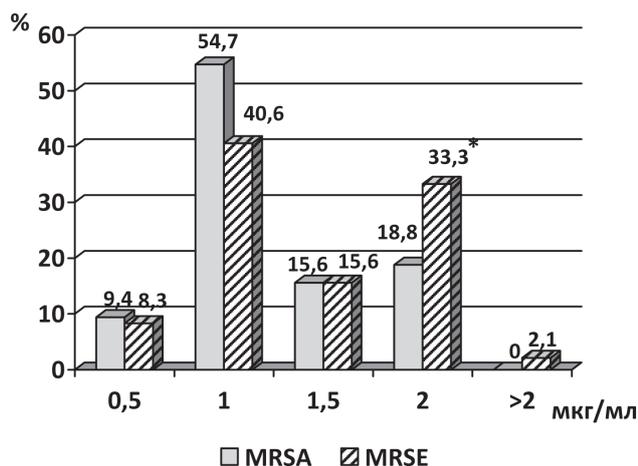


Рис. 3. Распределение по МИК ванкомицина, штаммов MRSA и MRSE, выделенных от пациентов с параэндопротезной инфекцией;
* $p < 0,05$ при сравнении MRSA и MRSE

Таким образом, можно предположить, что если МИК ванкомицина в отношении MRSA составляет 1 мкг/мл или более, то монотерапия параэндопротезной инфекции ванкомицином может оказаться неэффективной, вследствие чего не исключено возникновение рецидивов инфекции. Тейкопланин в настоящее время не зарегистрирован на территории РФ.

С точки зрения технологических особенностей травматолого-ортопедических операций, связанных с установкой имплантата, существенным недостатком в сравнении с β -лактамами является исключительно бактериостатическое действие гликопептидов в отношении стафилококков. В тех случаях, когда для лечения инфекций, вызванных метициллин-чувствительными стафилококками, по различным причинам назначались гликопептиды, по клинической эффективности они уступали β -лактамам [11]. Таким образом, необходимо избегать назначения ванкомицина при инфекциях, вызванных MS-стафилококками.

Перечисленные факты не позволяют рассматривать гликопептиды как оптимальную группу антимикробных препаратов для монотерапии стафилококковых инфекций после эндопротезирования крупных суставов.

Несмотря на то, что линезолид не имеет зарегистрированного показания к применению при инфекциях костей и суставов, к настоящему времени накоплено много данных о его эффективности при лечении остеомиелитов и параэндопротезной инфекции. Особенно это касается тех случаев, когда речь идет о линезолиде как компоненте комбинированной терапии [21, 22]. Однако следует принимать во внимание, что более чем 4-недельная длительность применения линезолида существенно усиливает риск разви-

тия нежелательных эффектов из-за его миело- и нейротоксичности.

Тигециклин является новым антибактериальным препаратом широкого спектра действия, включающим стафилококки, резистентные к метицилину и ванкомицину. Все протестированные штаммы стафилококков были чувствительны к тигециклину. Клинических исследований по эффективности данного антибиотика при лечении остеомиелита или параэндопротезной инфекции на данный момент не проводилось. В то же время в эксперименте по лечению остеомиелита у кроликов в результате комбинированной терапии тигециклином в сочетании с пероральным приемом рифампицина в течение 28 суток достигнута 100% эрадикация возбудителя [28]. Однако фармакокинетика тигециклина не обеспечивает необходимых его концентраций в синовиальной жидкости и костной ткани. В связи с этим, на наш взгляд, можно рассматривать возможность применения данного препарата для лечения острой хирургической инфекции после ортопедических операций только при отсутствии признаков остеомиелита и при неэффективности других антистафилококковых препаратов (ванкомицина, линезолида).

В настоящее время в РФ зарегистрированы два антибактериальных препарата с хорошими перспективами в применении при ортопедической инфекции – даптомицин и цефтаролин. Даптомицин активен в отношении только грамположительных бактерий. Зарегистрированные показания к применению данного препарата – это осложненные инфекции кожи и мягких тканей, а также стафилококковая бактериемия, в том числе при инфекционном эндокардите. Однако на сегодняшний день накоплен достаточно большой положительный опыт его применения в лечении инфекций костей и суставов. Даптомицин в дозе 6 мг/кг веса пациента был эффективен в терапии инфекции диабетической стопы и остеомиелита, вызванных MRSA [23]. Представляет интерес для специалистов, занимающихся лечением имплантат-ассоциированных инфекций, установленный в ряде экспериментальных работ факт воздействия даптомицина на микробные биопленки, образованные штаммами MRSA при катетер-ассоциированных инфекциях [21]. Цефтаролин относится к цефалоспорином V поколения с широким спектром действия, включающим стафилококки, резистентные к метицилину, ванкомицину и даптомицину [27]. В настоящее время проводятся клинические испытания по применению данного препарата для лечения инфекции костей и суставов.

Частота выделения *E. faecalis* составила 6,4% (см. рис. 1). В 71,4% случаев штаммы *E. faecalis* выделялись в составе микробных ассоциаций. Этот

факт подтверждает данные научной литературы о том, что при развитии клинически выраженной инфекции энтерококки могут участвовать в ее начальной стадии, индуцируя воспалительную реакцию при синергидных взаимодействиях с другими микроорганизмами, в дальнейшем не влияя на течение процесса [6]. Таким образом, только менее 3% случаев ИАИ в ортопедии имеют энтерококковую этиологию, в связи с чем нецелесообразно вести речь об эмпирической терапии энтерококковых инфекций, а при установленном участии штаммов *Enterococcus spp.* антибактериальная терапия должна быть этиотропной.

Все выделенные штаммы энтерококков были чувствительны к ванкомицину, линезолиду, тигециклину. Только 15,9% штаммов были резистентны к ампициллину. Кроме того, высокую активность сохраняют ампициллин/сульбактам и имипенем, при этом около половины штаммов *E. faecalis* чувствительны к фторхинолонам, гентамицину (табл. 3). Однако все перечисленные препараты оказывают в отношении энтерококков лишь бактериостатическое действие. Необходимость в назначении эффективных схем антибактериальной терапии препаратами, оказывающими бактерицидное действие, в клинике травматологии и ортопедии возникает при развитии инфекции на фоне нейтропении или при невозможности удаления имплантата. Наиболее выраженный бактерицидный эффект можно получить при комбинированной терапии β-лактамами или ванкомицином в сочетании с гентамицином. Однако при назначении последней комбинации следует остерегаться крайне высокой нефротоксичности, что требует постоянного мониторинга клиренса креатинина для контроля функции почек у пациента.

Таблица 3

Уровень антибиотикорезистентности штаммов *E. faecalis* (n=82) за 2010–2012 гг.

Антибиотик	Уровень резистентности, %
Меропенем	89,3
Тетрациклин	65,9
Моксифлоксацин	61,1
Ципрофлоксацин	57,0
Гентамицин	53,8
Левифлоксацин	46,3
Ампициллин	15,9
Имипенем	8,1
Ампициллин/сульбактам	3,5
Ванкомицин	0
Линезолид	0
Тигециклин	0

Лечение инфекций, вызванных нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, во всем мире представляет собой большую проблему, поскольку большинство изолятов *P. aeruginosa* характеризуются полирезистентностью к антибиотикам с антисинегнойной активностью, а штаммы *Acinetobacter spp.* – к цефалоспорином и фторхинолонам [3]. В нашем исследовании в отношении указанных возбудителей наибольшая активность выявлена у колистина (табл. 4), однако в настоящее время препарат не зарегистрирован в РФ для системной антибактериальной терапии. Из β-лактамов антибиотиков наиболее активными в отношении штаммов *P. aeruginosa* были карбапенемы (71–75%), в отношении изолятов *Acinetobacter spp.* – цефоперазон/сульбактам (56,1%). К прочим β-лактамам штаммы *P. aeruginosa* высоко устойчивы. В других группах тестируемых препаратов 70–80% активность в отношении синегнойной палочки сохранена у азтреонама, левофлоксацина, гентамицина и амикацина. Уровень резистентности штаммов *Acinetobacter spp.* ко всем тестируемым антибиотикам, кроме колистина, составляет 60–80% (см. табл. 3).

Таблица 4

Уровень антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* за 2010–2012 гг.

Антибиотик	Уровень резистентности, %	
	<i>P. aeruginosa</i> (n=69)	<i>Acinetobacter spp.</i> (n=80)
Колистин	6,7	0
β-лактамы		
Имипенем	25	61,8**
Меропенем	28,6	78,1**
Пиперациллин/ тазобактам	34,4	83,7**
Цефепим	55,4	72,0
Цефоперазон/ сульбактам	56,1	43,9
Цефтазидим	59,5	84,0*
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	62,5	87,6**
Левифлоксацин	28,6	86,0**
Аминогликозиды		
Амикацин	23,8	83,9**
Гентамицин	23,8	79,7**
Тобрамицин	52,4	78,8**
Антибиотики из других групп		
Азтреонам	21,3	85,7**

* p < 0,05 при сравнении с *P. aeruginosa*;

** p < 0,01 при сравнении с *P. aeruginosa*.

В результате проведенного исследования установлено, что энтеробактерии редко оказываются возбудителями хирургической инфекции после больших ортопедических операций. Среди всех представителей этой обширной группы патогенов в структуру ведущих возбудителей ортопедической ИАИ вошли *E. cloacae*, *K. pneumoniae* и *E. coli*. При этом 24,6% изолятов энтеробактерий были продуцентами БЛРС, которые характеризуются устойчивостью до 100% к большинству β -лактамных антибиотиков, кроме карбапенемов. Установлено, что карбапенемы и тигециклин были активны в отношении 83–100% тестированных штаммов энтеробактерий. Цефоперазон/сульбактам *in vitro*

сохранял активность в отношении 50% изолятов. Антибиотики других групп также были неактивны в отношении 73,3–100,0% продуцентов БЛРС, в то время как более половины штаммов, не имеющих данного фермента, были чувствительны к фторхинолонам, аминогликозидам, ко-тримоксазолу и азтреонаму (табл. 5). Обобщив результаты локального мониторинга резистентности ведущих возбудителей, можно предложить перечень антибактериальных препаратов для этиотропной терапии ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции, ориентированный на профиль резистентности конкретных возбудителей (табл. 6).

Таблица 5

Резистентность штаммов *E. cloacae*, *K. pneumoniae* и *E. coli* за 2010–2012 гг. в зависимости от наличия у них БЛРС

Антибиотик	Уровень резистентности, %	
	Штаммы без БЛРС (n=46)	Продуценты БЛРС (n=15)
β-лактамные антибиотики		
Имипенем	6,7	0
Меропенем	7,7	0
Цефоперазон/сульбактам	27,7	50,0
Цефепим	38,1**	93,3
Пиперациллин/тазобактам	42,3	71,4
Цефтазидим	42,2**	93,3
Цефтриаксон	40,0**	100
Тикарциллин/ клавулановая кислота	61,9**	100
Ампициллин/сульбактам	58,3**	100
Ампициллин	82,8	100
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	35,7**	86,7
Моксифлоксацин	50,0**	100
Офлоксацин	52,4**	100
Аминогликозиды		
Амикацин	34,9**	73,3
Гентамицин	42,3	100
Тобрамицин	45,8**	100
Антибиотики из других групп		
Тигециклин	17,4	0
Ко-тримоксазол	39,1**	86,7
Азтреонам	44**	100

** $p < 0,01$ при сравнении с продуцентами БЛРС.

Таблица 6

Перечень антибактериальных препаратов для этиотропной терапии имплантат-ассоциированной инфекции в клинике травматологии и ортопедии

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Примечание
MSSA, MSSE	Оксациллин, цефалоспорины I–II поколения	Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, клиндамицин*, фторхинолоны*	Комбинированная терапия для усиления антистафилококковой активности показана: <ul style="list-style-type: none"> • при хирургической обработке с сохранением эндопротеза или одноэтапной ревизии, • при рецидивирующем течении инфекционного процесса. Препараты для комбинированной терапии: рифампицин, ко-тримоксазол, доксициклин или фосфомицин в зависимости от чувствительности штамма-возбудителя
MRSA, MRSE	Ванкомицин	Линезолид, даптомицин, моксифлоксацин, ко-тримоксазол	
Ампициллино-чувствительные <i>E. faecalis</i>	Ампициллин (амоксициллин)	Ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, фторхинолон*	Комбинация с гентамицином для усиления антиэнтерококковой активности показана: <ul style="list-style-type: none"> • при развитии инфекции на фоне нейтропении, • при хирургической обработке с сохранением эндопротеза или одноэтапной ревизии, • при рецидивирующем течении инфекционного процесса, • при назначении фторхинолонов. При комбинации ванкомицина с гентамицином усиливается нефротоксичность, требуется постоянный мониторинг функции почек
Ампициллино-резистентные <i>E. faecalis</i>	Ампициллин/сульбактам, ванкомицин	Линезолид, имипенем/циластатин, фторхинолон*	
<i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	Антисинегнойные цефалоспорины: цефтазидим, цефоперазон, цефепим, цефоперазон/сульбактам; карбапенемы: имипенем/циластатин, меропенем; фторхинолоны: цiproфлоксацин, левофлоксацин; аминогликозиды: амикацин, тобрамицин, гентамицин		Целесообразно применение комбинированной терапии двумя препаратами из разных групп в зависимости от состояния пациента и чувствительности штамма-возбудителя. Возможно одновременное применение аминогликозидов в составе костного цемента
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. cloacae</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>)	β -лактамы: цефтриаксон, цефтазидим, цефепим, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулановая кислота, цефоперазон/сульбактам, имипенем/циластатин; меропенем; фторхинолоны: цiproфлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин; препараты других групп: азтреонам, ко-тримоксазол		В зависимости от состояния пациента и чувствительности штамма-возбудителя. Возможно комбинировать с аминогликозидами: амикацином или тобрамицином

* при аллергии на β -лактамы антибиотики.

Заключение

Наибольшую проблему в подборе эффективного антибиотика представляют собой инфекции, вызванные полирезистентными возбудителями, к которым по результатам данного исследования относятся MRSA, MRSE, *Acinetobacter spp.* и БЛРС-продуцирующие штаммы энтеробактерий. Для эмпирической

терапии ИАИ в клинике травматологии и ортопедии необходимо назначать комбинацию препаратов, обладающую высокой активностью в отношении стафилококков, в том числе устойчивых к метициллину, и полирезистентных грамотрицательных возбудителей. Таким образом, при тяжелом состоянии пациента, требующем незамедлительного назначения эмпирической

терапии, препаратами выбора до получения результатов бактериологического исследования являются ванкомицин или линезолид в сочетании с карбапенемом или цефоперазоном/сульбактамом.

Литература

1. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Тишина В.В., Полякова Е.М., Торопов С.С. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика для терапии стафилококковой инфекции протезированного сустава. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2013; 15(2): 115-123.
Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Krasnova M.V., Rukina A.N., Tishina V.V., Polyakova E.M., Toropov S.S. Profil resistantnosti возбуdiviteley kak osnova vibora effektivnogo antibiotika dlya terapii stafilokokkovoy infekcii protezirovannogo sustava [Pathogens profiles of antimicrobial resistance as a basis for choice of effective antibiotic therapy of staphylococcal prosthetic joint infection]. Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother. 2013; 15(2): 115-123.
2. Дехнич А.В., Эдельштейн И.А., Нарезкина А.Д., Афиногенов Г.Е., Л.И. Ахметова, Боронина Л.Г., Гугуцидзе Е.Н., Гудкова Л.В., Здзитовецкий Д.Э., Ильина В.Н., Кречикова О.И., Марусина Н.Е., Мултых И.Г., Пылаева С.И., Смирнов И.В., Суборова Т.Н., Тарабан В.К., Фурлетова Н.М.Хасанова С.Г., Щетинин Е.В., Страчунский Л.С. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2002; 4 (4): 325-336.
Dekhnich A.V., Edelstain I.A., Narezkina A.D., Afinogenov G.E., Akhmetova L.I., Boronina L.G., Gugutcidze E.N., Gudkova L.V., Zdzitovetcki D.E., Ilyina V.N., Kretchikova O.I., Marusina N.E., Multih I.G., Pylaeva S.I., Smirnov I.V., Suborova T.N., Taraban V.K., Furletova N.M., Hasanova S.G., Schetinina E.V., Strachounski L.S. Epidemiologiya antibiotikorezistentnosti nosokomialnih shtammov Staphylococcus aureus v Rossii: rezultati prospektivnogo multitsentrovogo issledovaniya. [Epidemiology of antimicrobial resistance of nosocomial strains of Staphylococcus aureus in Russia: results of prospective multicenter study]. Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother. 2002; 4 (4): 325-336.
3. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Сухорукова М.В., Шевченко О.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., исследовательская группа РОСНЕТ Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. *Клин. Микробиол. Антимикроб. Химиотер.* 2006; 8(3): 243-259
Reshedko G.K., Ryabkova E.L., Kretchikova O.I., Sukhorukova M.V., Shevchenko O.V., Edelstain M.V., Kozlov R.S., on behalf of ROSNET study group. Nefermentiruyushie gramotricatelnie возбуdiviteli nosokomialnih infekciy v ORIT [Antimicrobial resistance patterns of gram-negative nosocomial pathogens in Russian ICUs]. Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemother. 2006; 8(3): 243-259
4. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА; 2000. С. 70-73.
Sergienko V.I., Bondarev I.B. Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyach [Mathematical statistics in clinical studies]. M. GEOTAR MEDICINE; 2000. s. 70-73
5. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. М.: Бионика. 2003; 208 с.
Sidorenko S.V., Yakovlev S.V. Infekcii v intensivnoy terapii [Infection in the intensive care unit]. M.: Bionics; 2003. 208 s
6. Aboltins C.A., Page M.A., Buising K.L., Jenney A.W., Daffy JR, Choong PF, Stanley PA, Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007; 13: 586–591.
7. Barberán J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006;126 Suppl. 3:93-101.
8. Brady R.A., Calhoun J.H., Leid J.G., Shirtliff M.E. Infections of orthopaedic implants and devices. In: Shirtliff M.E. and Leid J.G. eds. *Biofilms and device-related infections.* NY: Springer, 2009. pp. 15-56.
9. Christensen G.D., Simpson W.A., Younger J.J., Baddour L.M., Barrett F.F., Melton D.M., Beachey E.H Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue culture plates: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices. *J. Clin. Microbiol.* 1985; 22: 996-1006.
10. Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1072-1079.
11. Edgeworth J D., Treacher D.F., Eykyn S.J. A 25-year study of nosocomial bacteremia in adult intensive care unit. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1421-1428.
12. Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int. J. Med. Sci.* 2009; 6: 234-240.
13. Gomes F., Leite B., Teixeira P., Oliveira R. Strategies to control *Staphylococcus epidermidis* biofilms. In Méndez-Vilas A. eds. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances.* FORMATEX, 2011. p: 843-852.
14. Guggenbichler JP, Bonatti H, Rottensteiner F. Resistance of staphylococci to intracellular killing by macrophages – a new pathophysiologic concept of acute hematogenous osteomyelitis in childhood and its therapeutic consequences. *Pediatr. Padol.* 1989; 24: 21-32.
15. Howden, B.P., Davies J.K., Johnson P.D.R., Stinear T.P, Grayson M.L. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 3: 99–139.
16. Martínez-Pastor J.C., Muñoz-Mahamud E., Vilchez F., Garcia-Ramiro S., Bori G., Sierra J., Martinez J. A.; Font L., Mensa J., Soriano A. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53 (11): 4772–4777.

17. Meißner A., Haag R., Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomycin medication in chronic osteomyelitis. *Infection*. 1989; 17:146-151.
18. Moise-Broder P., Sakoulas G., Eliopoulos G.M., Schentag J.J., Forrest A., Moellering R.C. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38:1700-1705.
19. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992-June 2001, Issued August 2001. *Am. J. Infect Control.* 2001; 29: 404-421.
20. Queenan A.M., Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007;20(3):440-458,
21. Raad I., Hanna H., Jiang Y., Dvorak T., Reitzel R., Chaiban G., Sherertz R., Hachem R. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* 2007; 51: 1656 – 1660.
22. Rayner C.R., Baddour L.M., Birmingham M.C., Norden C., Meagher A.K., Schentag J.J. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection.* 2004; 32: 8 – 14.
23. Rice D. A. K., Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2009; 129:1495 – 1504.
24. Rose W.E., Poppens P.T. Impact of biofilm on the in vitro activity of vancomycin alone and in combination with tigecycline and rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 63:485 – 488.
25. Sirot J., Lopitiaux R., Dumont C., Rampon S., Cluzel R. Diffusion de la fosfomycine dans le tissu osseux chez l'homme. *Pathol. Biol. Paris.* 1983; 31: 522-524.
26. Stewart P.S., Costerton J.W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 2001;358:135 – 8
27. Werth B.J., Sakoulas G., Rose W. E., Pogliano J., Tewhey R., Rybaka M. J. Ceftaroline increases membrane binding and enhances the activity of daptomycin against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2013; 57(1): 66 – 73
28. Yamaoka T. The bactericidal effects of anti-MRSA agents with rifampicin and sulfamethoxazole-trimethoprim against intracellular phagocytized MRSA. *J. Infect. Chemother.* 2007; 13:141 – 146.
29. Yin L.Y., Lazzarini L., Li F., Stevens C.M., Calhoun J.H. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin with and without rifampicin, in the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55: 995 – 1002.
30. Zimmerli W., Trampuz A., Biomaterials-associated infection: a perspective from the clinic. In: Moriarty T. F., Zaat S. A. J., Busscher H. eds. *Biomaterials associated infection: immunological aspects and antimicrobial strategies*; NY: Springer, London: Heidelberg Dordrecht. 2013; p. 3-24.
31. Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1645-1654.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Божкова Светлана Анатольевна – к.м.н. заведующая научным отделением профилактики и лечения раневой инфекции и отделением клинической фармакологии

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru;

Тихилов Рашид Муртузалиевич – д.м.н., профессор директор РНИИТО им. Р.Р. Вредена, профессор кафедры травматологии и ортопедии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

e-mail: info@rniito.org;

Краснова Маргарита Викторовна – к.м.н. ведущий научный сотрудник научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции

e-mail: m_kras@list.ru;

Рукина Анна Николаевна – врач-бактериолог центральной клинической лаборатории

e-mail: anrukina@rniito.ru.

Рукопись поступила 30.10.2013