

Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения. Часть 1: пенициллины, цефалоспорины, гликопептиды, оксазолидиноны, фузидиевая кислота, рифампицин

А.Р. Касимова^{1,2}, С.А. Божкова¹, О.С. Туфанова¹, Е.М. Гордина¹, А.Н. Гвоздецкий³,
А.Н. Рукина¹, Р.М. Тихилов¹

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

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

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

Реферат

Актуальность. Антибактериальные средства используют в ортопедической практике для профилактики инфекции области хирургического вмешательства, а также для эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии. Использование каждой из групп антибактериальных средств имеет особенности назначения и ограничения, определяющие их роль в эмпирических и этиотропных схемах лечения инфекции опорно-двигательного аппарата.


Цель исследования — обосновать выбор лекарственного средства для эмпирической антибактериальной терапии на основании результатов анализа динамики резистентности 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 1 января 2011 г. по 31 декабря 2022 г. На основании полученных данных исследовали динамику и определили прогноз резистентности ведущих Грам(+) возбудителей. В рамках данной статьи проанализированы 5 групп антибиотиков, активных в отношении Грам(+) микроорганизмов: бета-лактамы, гликопептиды, оксазолидиноны, рифампицин, фузидиевая кислота.

Результаты. Кумулятивная доля Грам(+) бактерий, чувствительных к бета-лактамам, составила 60,8%. За исследуемый период времени ванкомицин был активен в отношении 99,65% Грам(+) бактерий, и было выделено только 2 штамма *E. faecium*, устойчивых к линезолиду. Средняя доля резистентных к фузидиевой кислоте штаммов MRSA за 12-летний период наблюдения составила 0,7%; MSSE — 14,1%; MRSE — 10%; MSSA — 0%. Доля резистентных к рифампицину штаммов MSSA и MSSE не превышала 3% на всем протяжении наблюдения. Устойчивость MRSA и MRSE к рифампицину составляла в среднем 25 и 16,3% соответственно.

Заключение. В рамках данной статьи мы рассмотрели группы антибиотиков, преимущественно активных в отношении Грам(+) микроорганизмов. Исследование показало, что бета-лактамы, несмотря на их широкое применение во всех областях медицины, сохраняют активность в отношении значительной части Грам(+) бактерий. Максимальную активность в отношении рассматриваемых возбудителей демонстрируют ванкомицин и линезолид. Представленные результаты помогут оптимизировать эмпирическую антибиотикотерапию, учитывая резистентность и доступность препаратов. Антибиотикам широкого спектра действия будет посвящена вторая часть данного научного исследования.

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., Рукина А.Н., Тихилов Р.М. Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения. Часть 1: пенициллины, цефалоспорины, гликопептиды, оксазолидиноны, фузидиевая кислота, рифампицин. *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17680>.

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

Рукопись получена: 26.02.2025. Рукопись одобрена: 25.04.2025. Статья опубликована онлайн: 19.05.2025.

© Касимова А.Р., Божкова С.А., Туфанова О.С., Гордина Е.М., Гвоздецкий А.Н., Рукина 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 1: Penicillins, Cephalosporins, Glycopeptides, Oxazolidinones, Fusidic Acid, Rifampicin

Alina R. Kasimova^{1,2}, Svetlana A. Bozhkova¹, Olga S. Tufanova¹, Ekaterina M. Gordina¹, Anton N. Gvozdetsky³, Anna N. Rukina¹, Rashid M. Tikhilov¹

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. Antibacterial agents are used in orthopedic practice to prevent surgical site infections, as well as for empirical and etiotropic antibacterial therapy. Each of the groups of antibacterial agents has specific indications for use and limitations that determine their role in empirical and etiotropic treatment regimens for musculoskeletal infections.

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-positive 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-positive bacteria isolated from patients who were treated at the purulent osteology department 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-positive pathogens. This article analyzes 5 groups of antibiotics active against Gram(+) microorganisms: β -lactams, glycopeptides, oxazolidinones, rifampicin, fusidic acid.

Results. The cumulative proportion of Gram(+) bacteria sensitive to β -lactams accounted for 60.8%. During the study time period, vancomycin was active against 99.65% of Gram(+) bacteria and only 2 linezolid-resistant *E. faecium* strains were isolated. The average proportion of fusidic acid-resistant MRSA strains over the 12-year follow-up period was 0.7%; MSSE — 14.1%; MRSE — 10%; MSSA — 0%. The proportion of rifampicin-resistant MSSA and MSSE strains did not exceed 3% throughout the follow-up. MRSA and MRSE resistance to rifampicin averaged 25 and 16.3%, respectively.

Conclusions. In this article, we have considered groups of antibiotics that are predominantly active against Gram(+) microorganisms. The study showed that β -lactam antibiotics, despite their widespread use in all fields of medicine, remain active against a significant proportion of Gram(+) bacteria. The maximum activity against the studied pathogens is demonstrated by vancomycin and linezolid. The obtained results could help to improve the empirical antibacterial therapy, taking into account resistance and availability of the drugs. The second part of the study will be devoted to broad-spectrum antibiotics.

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., Rukina 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 1: Penicillins, Cephalosporins, Glycopeptides, Oxazolidinones, Fusidic Acid, Rifampicin. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17680>.

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

Submitted: 26.02.2025. Accepted: 25.04.2025. Published online: 19.05.2025.

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

ВВЕДЕНИЕ

Растущее число патогенов, резистентных к антибактериальным препаратам, является серьезной проблемой, которая ухудшает прогноз для пациентов с инфекцией опорно-двигательного аппарата, удлиняет сроки лечения и значительно увеличивает расходы системы здравоохранения [1]. В недавно опубликованном отчете о бремени антибактериальной резистентности на основе прогнозистических статистических моделей было показано, что за 2019 г. зарегистрировано 4,95 млн смертей, связанных с бактериальной устойчивостью, в т.ч. 1,27 млн смертей, напрямую вызванных антибиотикорезистентными бактериями [2]. При этом одной из наиболее значимых проблем является ограниченность выбора потенциально активных в отношении возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции (ИАИ) лекарственных средств.

Известно, что в структуре возбудителей ИАИ лидируют грамположительные — Грам(+) — бактерии с различным профилем чувствительности к антибактериальным препаратам [3]. Публикации последних лет демонстрируют, что *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* занимают ведущие позиции не только среди всех видов стафилококков, но и в общей структуре возбудителей ИАИ в травматологии и ортопедии, хотя соотношение частоты выделения патогенов варьирует. В нашем исследовании 2024 г. показано, что в течение 12-летнего периода в 33% случаях возбудителями ортопедической инфекции были *S. aureus*, в 19% — *S. epidermidis* [4]. Аналогичные данные представили А.В. Цискарашвили с соавторами, показав, что в течение 6 лет в структуре ведущих возбудителей перипротезной инфекции (ППИ) крупных суставов в их Центре доля *S. aureus* составила 31,9 %, *S. epidermidis* — 20% [5]. Среди различных видов стафилококков доля метициллин-резистентных штаммов неравна: 22,5% — MRSA, 66,6% — MRSE [6]. Кроме того, отмечено снижение доли MRSA при одновременном росте MRSE, хотя данный факт связан скорее с территориальной особенностью исследования [7].

Антибактериальные средства используют в ортопедической практике для профилактики инфекции области хирургического вмешательства, а также для эмпирической и этиотропной антибактериальной терапии (АБТ) уже существующей инфекции. Длительная АБТ является частью стандартного лечения ППИ, и препараты для нее подбирают с учетом чувствительности возбудителя, характеристик пациента (вес, функции почек и печени, аллергия и непереносимость в анамнезе), способности вещества проникать в костную ткань, а также выполненной хирургической операции [8]. Как правило, общая продолжительность курса АБТ составляет 12 нед. после выполнения санирующей

операции с сохранением ортопедической конструкции либо ее одноэтапной заменой или 6 нед. после каждого этапа в случае выполнения двухэтапного хирургического лечения [9]. При этом установлено, что 12-недельный курс терапии чаще вызывал у пациентов нежелательные эффекты, в основном желудочно-кишечные расстройства и микозы, в сравнении с 6-недельным приемом антибиотиков [9].

Активными в отношении Грам(+) возбудителей среди основных препаратов являются бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), гликопептиды, оксазолидиноны, рифампицин и фузидиевая кислота, альтернативные — фторхинолоны, тетрациклины, клиндамицин, триметоприм-сульфаметоксазол, фосфомицин [10]. Рациональное применение антибиотиков, с одной стороны, является залогом эффективного и безопасного лечения, а с другой — одной из мер профилактики развития резистентности бактерий. Использование каждой из групп антибактериальных препаратов имеет свои особенности назначения и ограничения, определяющие их роль в эмпирических и этиотропных схемах лечения инфекции опорно-двигательного аппарата.

При выборе лекарственных средств для АБТ особую настороженность вызывают резистентные к метициллину, рифампицину штаммы *S. aureus*, *S. epidermidis*, ампициллин-резистентные *Enterococcus* spp. (ARE) и ванкомицин-резистентные *Enterococcus* spp. (VRE). Это делает амбулаторный этап лечения практически не эффективным. Анализ изменения антибиотикорезистентности необходим для рационального выбора эмпирической АБТ и, в т.ч., для разработки локальных протоколов ведения пациентов с ИАИ.

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

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Тип исследования — ретроспективное одноцентровое.

Изучены данные о резистентности к антибактериальным препаратам ведущих Грам(+) бактерий, изолированных от пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной ортопедии НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2022 г. К ведущим возбудителям относили микроорганизмы, доля которых в общем спектре возбудителей ортопедической инфекции превышала 3,5% по результатам опубликованных данных.

ликованного ранее центрального мониторинга [4]. Штаммы с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) 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 «Акросс-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 Microtest (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)¹.

Помимо динамики антибиотикочувствительности Грам(+) возбудителей, 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 препаратов данной группы на основе динамики выделения резистентных штаммов в нашем 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 ($M \pm \sigma$), дискретные переменные и упорядоченные данные — медианой, 1–3 квартилями (MD [Q_1 – Q_3]). 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 ~ s(time, bs = 'cr', k = 5) + name + s(time, by = name, bs = 'cr', k = 5), family = 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

Ведущими Грам(+) возбудителями ортопедической инфекции за анализируемый 12-летний период (2011–2022) были *S. aureus*, *S. epidermidis*, прочие коагулазонегативные виды стафилококков (CoNS), *Enterococcus* spp., *Corynebacterium striatum*, *Streptococcus* spp. (табл. 1). На протяжении периода наблюдения менялось соотношение выделения возбудителей, однако общая структура оставалась стабильной (рис. 1). Среди энтерококков основными видами, выделенными от пациентов с ортопедической инфекцией, были *E. faecalis* и *E. faecium*, доля которых в разные годы составляла от 4,5 до 8,2%. При этом соотношение *E. faecalis*/*E. faecium* было от 2,2 до 5,5.

Основные виды стрептококков — *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*. Общая доля стрептококков в структуре возбудителей ортопедической инфекции составляла от 2,0 до 5,53%.

Таблица 1
Основные Грам(+) возбудители, выделенные от пациентов с ортопедической инфекцией с 2011 по 2022 г.

Микроорганизм	n	%
Грам(+) бактерий всего	8003	77,5
<i>S. aureus</i>	3272	31,33
<i>S. epidermidis</i>	1950	18,67
CoNS, кроме <i>S. epidermidis</i>	605	5,79
<i>Enterococcus</i> spp.	579	5,54
<i>Corynebacterium striatum</i>	467	4,47
<i>Streptococcus</i> spp.	435	4,17
Остальные	695	

¹ The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST. Режим доступа: <https://www.eucast.org/>

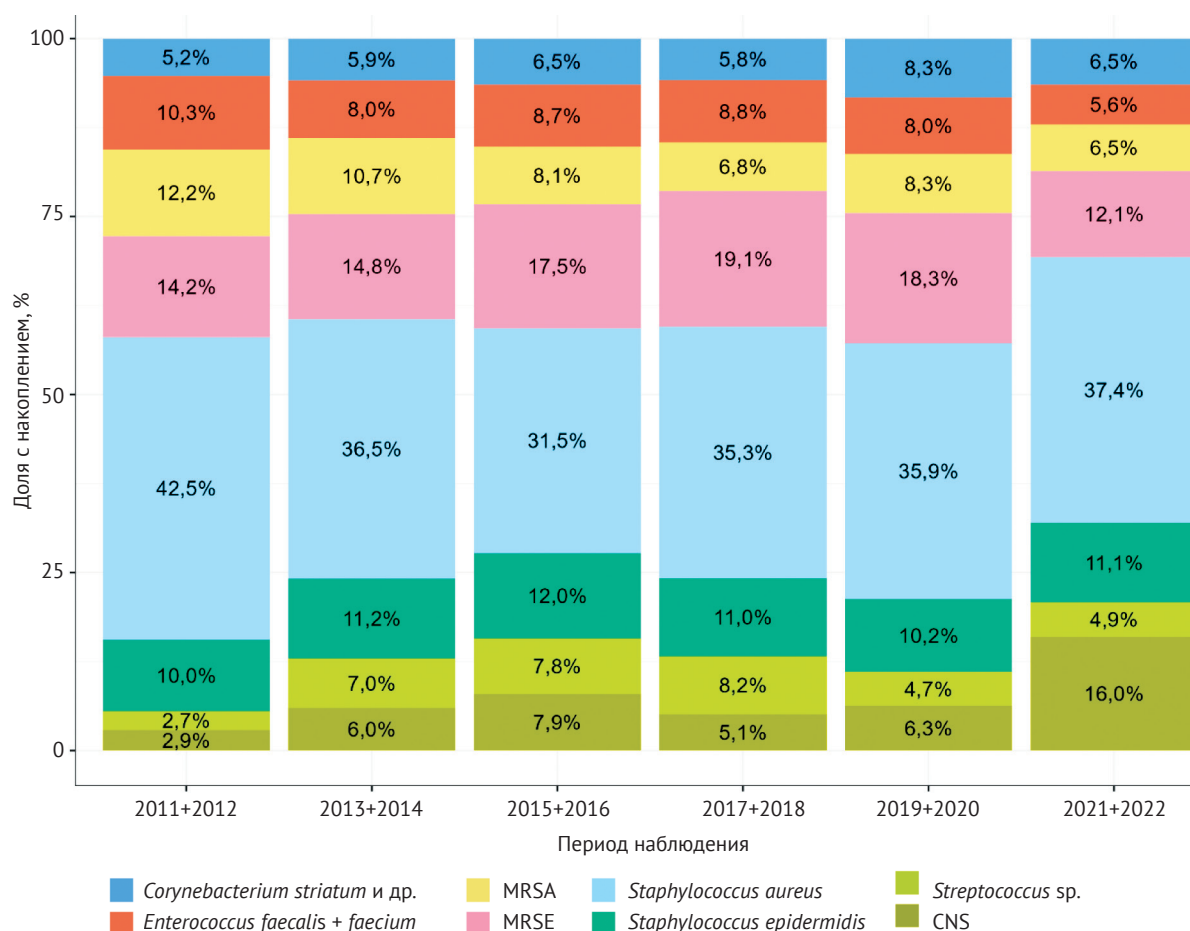


Рис. 1. Динамика выделения основных Грам(+) возбудителей с 2011 по 2022 г.

Figure 1. Dynamics of isolation of the main Gram(+) pathogens from 2011 to 2022

Современные рекомендации по АБТ ортопедической инфекции наиболее полно описаны в руководстве по диагностике и лечению ИАИ² и Российских клинических рекомендациях³. Особенностью ведения таких пациентов является сочетание хирургических и консервативных методов лечения антимикробными средствами, причем длительность последнего определяется типом хирургического вмешательства. Антимикробная терапия при ортопедической инфекции часто проводится поэтапно. Первый этап — парентеральное введение антибиотиков (обычно на стационарном этапе) позволяет выбирать из большого арсенала лекарственных средств, достигать максимальных концентраций в системном кровотоке и очаге инфекции. Второй этап — продленный пероральный прием антибиотиков на амбулаторном этапе для подавления оставшихся микробных клеток и профилактики вторичного инфицирования, но при

невозможности радикальной хирургической санации или выделении возбудителя с экстремальным профилем резистентности применяется другая тактика — длительная (иногда пожизненная) супрессивная терапия. Данный подход основан на большом количестве наблюдательных и интервенционных исследований.

Бета-лактамы антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины)

Группа включает большое количество антибактериальных препаратов, содержащих в своей структуре бета-лактамное кольцо и характеризующихся бактерицидным действием, сравнительно невысокой частотой нежелательных реакций, доступностью для пациента и медицинских организаций. Дополнительными преимуществами бета-лактамов антибиотиков для лечения ортопедической инфекции является хорошая пенетрация в кост-

² PRO-IMPLANT Foundation. Режим доступа: <https://pro-implant.org/>

³ Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/60122168/>

ную ткань и синовиальную жидкость [11], а также наличие пероральных форм, что делает возможными ступенчатую терапию и пролонгированный курс лечения на амбулаторном этапе.

Большинство бета-лактамов активны в отношении широкого спектра возбудителей. Однако в травматологии и ортопедии для лечения пациентов с ИАИ, вызванной Грам(+) бактериями, преимущественно используют аминопенициллины, в т. ч. ингибитор-защищенные, а также цефалоспорины второго и пятого поколения. Антибиотики, в большей степени активные в отношении Грам(-) возбудителей (цефалоспорины 3–4-го поколения и карбапенемы), не должны рутинно использоваться для лечения инфекций, вызванных Грам(+) бактериями. Представитель 1-го поколения цефалоспоринов цефазолин до настоящего времени сохраняет свою эффективность в качестве препарата выбора для периоперационной профилактики в травматологии и ортопедии [10], что, в соответствии с СанПином⁴, исключает его применение для лечения инфекции.

Маркером чувствительности стафилококков к β -лактамам является чувствительность к цефокситину и(или) метициллину. При участии в этиологии инфекции метициллин-резистентных штаммов стафилококков, ампициллин-резистентных штаммов *E. faecalis* (ARE), *E. faecium* и штаммов *Corynebacterium* spp., устойчивых

к бета-лактамам антибиотикам, необходимо назначение антибактериальных препаратов других групп — гликопептидов, оксазолидинонов, фторхинолонов и др. [12].

За изученный нами период времени регистрировали значимое снижение MRSA и MRSE, доля которых в 2022 г. составила только 5,0% и 9,2% соответственно в общем спектре возбудителей.

Ампициллин и амоксициллин до настоящего времени являются препаратами выбора в случае инфекции, обусловленной *E. faecalis*, при этом рекомендуемые дозы для лечения инфекции костей и суставов для ампициллина — 8 г/сут. (в/в), амоксициллина — 6 г/сут. (внутри)⁵. Как показывают данные локального мониторинга, уровень резистентности *E. faecalis* к ампициллину остается низким, и не прогнозируется рост количества устойчивых штаммов в ближайшие несколько лет (рис. 2). В случае инфекции, вызванной *E. faecium*, аминопенициллины не применяют ввиду природной устойчивости возбудителя к данным препаратам.

Ампициллин/сульбактам также широко применяется для стартовой терапии инфекции, вызванной MSSA, MSSE, *Streptococcus* spp., *E. faecalis* и анаэробными бактериями. Ампициллин обладает антибактериальным действием в отношении указанных патогенов, а сульбактам ингибирует продуцируемые бактериями бета-лактамазы [13]. Препарат имеет зарегистрированное показание — лечение костей и суставов и хорошо проникает в костную ткань, создавая в ней концентрации, превышающие МПК для большинства штаммов стафилококков и стрептококков [11, 14]. Еще одним преимуществом ампициллина/сульбактама, в отличие от комбинации аминопенициллинов с клавулановой кислотой, является возможность широкого дозирования (разрешено использовать дозировки до 12 г/сут.), что позволяет варьировать его дозу в зависимости от массы тела пациента. Для пролонгированной АБТ на амбулаторном этапе можно назначать пероральные формы амоксициллина/клавуланата.

По-нашему мнению, несмотря на отсутствие зарегистрированного показания для лечения инфекций костей и суставов, есть определенные перспективы применения у цефалоспорины 5-го поколения — цефтаролина. Цефтаролин является единственным одобренным FDA и EMA бета-лактамым антибиотиком, обладающим активностью против метициллин-резистентных *S. aureus* [15]. Помимо своей активности *in vitro* в отношении *S. aureus*, цефтаролин активен *in vitro* в отношении коагулазонегативных стафилококков и стрепто-

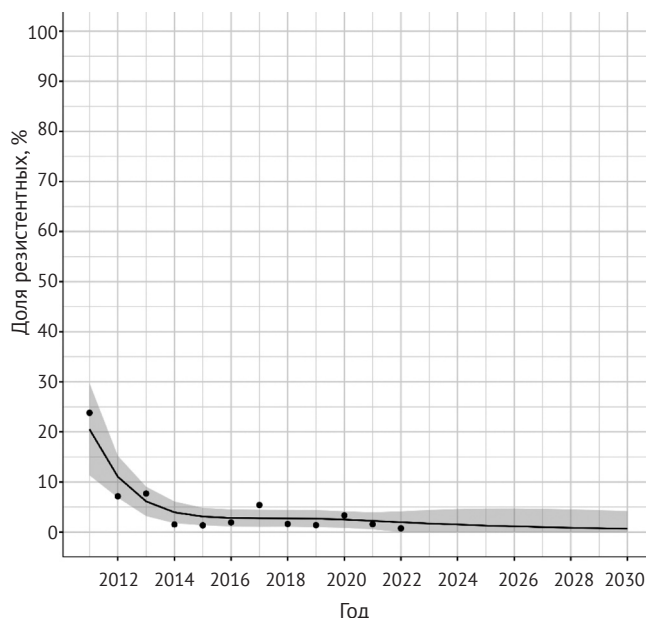


Рис. 2. Наблюдаемая и прогнозируемая резистентность *E. faecalis* к ампициллину

Figure 2. Observed and predicted resistance of *E. faecalis* to ampicillin

⁴ СанПиН 3.3686-21. Раздел XLIV. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf.

⁵ Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

кокков, но не проявляет активности в отношении *E. faecium* и штаммов VRE [16]. По данным российского многоцентрового исследования, препарат был активен в отношении всех штаммов MSSA и 82,7% MRSA [17]. В нашем предыдущем исследовании из 227 протестированных штаммов *S. epidermidis*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией, чувствительными были 97,5% MSSE и 83,4% MRSE [18]. Кроме того, цефтаролин характеризуется лучшим проникновением в синовиальную жидкость и костную ткань, чем ванкомицин и линезолид [19], а также действует на микроорганизмы в составе биопленок [20], что, по-видимому, обеспечивает его эффективность при лечении пациентов с остеомиелитом [21].

Доля Грам(+) бактерий, чувствительных к бета-лактамам, составила 60,8%, что демонстрирует хорошую клиническую эффективность препаратов данной группы для лечения инфекций костей и суставов, но не позволяет их включить в схемы эмпирической терапии.

В рамках данного исследования мы не оценивали резистентность микроорганизмов к цефалоспорином 3-го и 4-го поколений, карбапенемам и монобактаму, так как их традиционно рассматривают как препараты, активные в отношении Грам(-) возбудителей.

Гликопептиды (ванкомицин)

Ванкомицин — это антибиотик из группы гликопептидов, который с 1950-х гг. используется в клинической практике. Гликопептиды активны в отношении большинства Грам(+) аэробных и анаэробных микроорганизмов. Механизм действия ванкомицина связан с ингибированием синтеза клеточной стенки у чувствительных бактерий путем связывания с D-аланил-D-аланиновым концом клеток-предшественников клеточной стенки. Кроме того, ванкомицин способен изменять проницаемость клеточной мембраны бактерий и менять синтез РНК. Ванкомицин остается препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных метициллин-устойчивыми стафилококками [22, 23]. Резистентность Грам(+) бактерий к гликопептидным антибиотикам (ванкомицину и тейкопланину) обусловлена продукцией ферментов, катализирующих модификацию пептидогликана [24]. Такой вариант устойчивости связан с повышением МПК от 1,5 до 8 мкг/мл и ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами. Другой вариант устойчивости крайне редко встречается у стафилококков — это модификация мишени действия ванкомицина за счет приобретения альтернативных ферментов (лигаз *VanA*, *VanB*),

участвующих в сборке клеточной стенки. Данный механизм встречается у энтерококков. В геноме некоторых штаммов энтерококков обнаружены несколько различных оперонов, обеспечивающих синтез модифицированных предшественников пептидогликанов клеточной мембраны, демонстрирующих пониженное сродство к гликопептидным антибиотикам [24].

Появление изолятов *S. aureus* с резистентностью к ванкомицину (VRSA) связывают с передачей гена *vanA* от устойчивых к данному препарату энтерококков [23]. С 2002 г., когда в Мичигане (США) был обнаружен первый изолят VRSA, во всем мире было выделено 52 штамма VRSA [23]. В соответствии с нормативными документами⁶, регламентирующими контрольные точки чувствительности к антибактериальным препаратам, штаммы *S. aureus* при МПК ванкомицина более 2 мг/л считают резистентными к препарату. В свою очередь, коагулазонегативные стафилококки относят к резистентным при МПК более 4 мг/л. Увеличение МПК приводит к снижению клинической эффективности лечения и необходимости поиска альтернативных стратегий борьбы с возбудителем. В России до настоящего времени не сообщалось о выделении ванкомицин-резистентных штаммов *Staphylococcus* spp. По данным российского многоцентрового исследования «МАРАФОН», в 2013–2014 гг. доля изолятов MRSA с МПК ванкомицина 1 мг/л составила 58,7%, 2 мг/л — 3,9% [17]. Устойчивые к ванкомицину изоляты коагулазонегативных стафилококков, в т.ч. *S. epidermidis*, крайне редко встречаются или еще не зарегистрированы. Результаты исследования чувствительности к антимикробным препаратам таких штаммов должны быть подтверждены, а изолят направлен в референтную лабораторию.

За 12 лет наблюдения в нашем Центре не было выделено ни одного штамма *S. aureus* с МПК ванкомицина более 2 мг/л и *S. epidermidis* с МПК более 4 мкг/мл. Резистентные к ванкомицину штаммы *E. faecalis* были выделены дважды (в 2017 и 2020 гг.), штаммы *Corynebacterium* spp. — в пяти случаях (3 в 2011–2012 гг. и 2 — в 2021 г.), что не позволяет говорить о какой-то закономерности изменения активности ванкомицина (рис. 3), что соотносится с данными научных публикаций [25]. В исследовании, изучающем роль *Corynebacterium* spp. в этиологии ортопедической инфекции, была проанализирована их чувствительность к различным антибиотикам и показано, что все 128 включенных в исследование штаммов *Corynebacterium* spp. были чувствительны к ванкомицину и линезолиду [26].

⁶ The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing — EUCAST. Режим доступа: <https://www.eucast.org/>

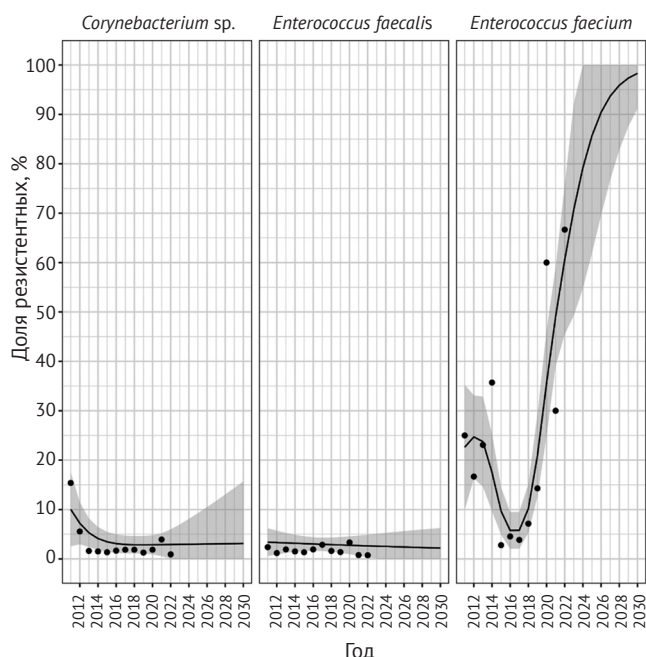


Рис. 3. Наблюдаемая и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) бактерий к ванкомицину

Figure 3. Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to vancomycin

Нами установлено, что частота выделения резистентных к ванкомицину штаммов *E. faecium* (VRE) имела волнообразную структуру. За 5 лет наблюдения (2011–2015) отмечали их сокращение с 25 до 0%, однако в течение последних 6 лет доля ванкомицин-устойчивых изолятов нарастает до 67%. Полученная модель прогнозирует увеличение доли VRE до 90% в течение следующих 8 лет, что соответствует аналогичной неблагоприятной тенденции, установленной в метаанализе европейских исследователей [27].

Широкое использование ванкомицина в ортопедической практике определяется его высокой активностью в отношении большинства Грам(+) возбудителей, созданием в костной ткани эффективных концентраций, превышающих его МПК для подавляющего большинства возбудителей [11], относительно низкой распространенностью истинной аллергии и невысокой ценой. К ограничению применения можно отнести худшую эффективность по сравнению с бета-лактамами в отношении MSSA и MSSE, нефротоксичность и сложность дозирования у пациентов с нарушением выделительной функции почек.

Для получения надлежащего и безопасного клинического ответа необходимо достижение и удержание целевых концентраций ванкомицина в плазме, которые составляют 15–20 мг/л для лечения ортопедической инфекции. В значительной доле случаев, по данным терапевтического лекарственного мониторинга, такая концентрация

препарата не достигается [28, 29]. В то же время подавляющее большинство производителей лекарственных препаратов ванкомицина удалили из инструкций по его применению возможность дозирования с применением терапевтического лекарственного мониторинга и ограничили разрешенную максимальную суточную дозу 2 г.

Несмотря на трудности дозирования, сохраняющаяся высокая активность ванкомицина в отношении подавляющего большинства Грам(+) бактерий (99,65%) в совокупности с его невысокой стоимостью в сравнении с другими препаратами с анти-MRSA активностью, позволяет использовать данный антибиотик в составе стартовой эмпирической терапии при хирургическом лечении пациентов с ортопедической инфекцией на протяжении многих лет. При этом обязательным условием является деэскалация АБТ при отсутствии полученных по результатам микробиологического исследования интраоперационного материала (тканевых биоптатов и/или удаленных конструкций) данных об участии штаммов MRSA, MRSE или ARE в этиологии инфекции. Эффективность применения ванкомицина в качестве препарата для эмпирической АБТ ортопедической инфекции составила 70%, т.е. за исследуемый период времени он был активен в отношении 99,65% Грам(+) бактерий.

Оксазолидиноны (линезолид, тедизолид)

Линезолид является первым представителем класса оксазолидиноновых антибиотиков, активным, как и ванкомицин, только в отношении Грам(+) бактерий. Это синтетический антибиотик, который ингибирует синтез бактериального белка путем связывания с рРНК (бактериостатик). В настоящее время известны некоторые механизмы устойчивости к линезолиду — это мутация гена 23S рРНК у Грам(+) бактерий [30], наличие метилаз *cfr*, а также наличие гена резистентности *optrA* и *poxtA* у *E. faecalis* и *E. faecium* [31].

За время проведения нашего исследования не выявлено штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Corynebacterium* spp., резистентных к линезолиду. Найдено ограниченное количество публикаций о резистентных к линезолиду *Staphylococcus* spp. [32], при этом чаще устойчивость к данному препарату регистрировали у CoNS. Так, C. Liu с соавторами за 4 года изолировали 37 метициллин-резистентных CoNS, резистентных и к линезолиду, включая 13 изолятов *S. capitis*, 9 — *S. hominis*, 8 — *S. epidermidis*, 6 — *S. cohnii* и 1 — *S. haemolyticus* [33].

За весь изучаемый период нами было выделено два устойчивых к линезолиду штамма *E. faecium* (2011, 2012). Однако в недавнем исследовании, проведенном Z. Wang с соавторами, показано, что за аналогичный период наблюдения (2011–2022)

из 5779 изолятов энтерококков, выделенных от пациентов многопрофильного стационара (вне зависимости от локализации инфекции), устойчивостью к линезолиду (МПК ≥ 8 мг/л) характеризовались 4 штамма *E. faecium* и 61 — *E. faecalis* [31].

В отличие от ванкомицина, линезолид имеет более благоприятный профиль безопасности дозирования и не требует коррекции режима применения у пациентов с нарушением выделительной функции почек [31]. Также к положительным качествам можно отнести наличие парентеральной и пероральной форм, что дает возможность проводить ступенчатую АБТ. Однако широкое применение линезолида в ортопедической практике ограничено бактериостатическим эффектом, отсутствием зарегистрированных показаний (лечение инфекции костей и суставов), возможной выраженной миелосупрессией при длительном применении (максимальная продолжительность курса составляет 28 дней) и высокой ценой [34]. Несмотря на указанные недостатки, препарат активно применяется в травматологии и ортопедии уже длительное время во многих странах мира. В обзоре, обобщающем 16 исследований и результаты лечения 372 пациентов, получавших линезолид для лечения ортопедической инфекции, показано, что достижение ремиссии инфекции было достигнуто в 80% случаев. К преимуществам препарата авторы отнесли широкий спектр активности в отношении Грам(+) бактерий, устойчивых к другим антибиотикам, и очень хорошую биодоступность при пероральном приеме, что потенциально может приводить к сокращению сроков госпитализации [35].

Известно также, что линезолид может быть альтернативной левофлоксацину при комбинации с рифампицином. Такое сочетание демонстрирует высокую эффективность в отношении MSSA и MRSA в составе биопленок *in vitro* [36]. Однако существуют опасения относительно возможного развития нежелательных эффектов и лекарственного взаимодействия при применении такой комбинации [37].

В нашем Центре линезолид не входит в рутинную схему стартовой эмпирической АБТ, а используется как альтернатива ванкомицину у пациентов с низкой выделительной способностью почек, непереносимостью ванкомицина или при выделении ванкомицин-резистентных штаммов в анамнезе.

Чувствительность ко второму представителю группы — тедизолиду — в нашем Центре не определяли.

Фузидиевая кислота

Фузидиевая кислота является препаратом со смешанным эффектом действия: бактерицидным и бактериостатическим. Обладает высокой эф-

фективностью в отношении *Staphylococcus* spp., в т.ч. метициллин-устойчивых, менее эффективен в отношении *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. Данный препарат широко применяли для лечения инфекции костей и суставов в США, особенно в комбинации с рифампицином [38].

Отсутствие перекрестной резистентности с другими классами антибактериальных препаратов (бета-лактамами, макролидами и аминогликозидами) является важной особенностью этого антибиотика, что может быть связано с совершенно разными химическими структурами этих веществ. Устойчивость бактерий к фузидиевой кислоте реализуется за счет наличия хромосомных мутаций, а также может быть опосредована мобильными генами — аллелями (*fusB*, *fusC*, *fusD*) фактора элонгации, нечувствительного к действию фузидиевой кислоты [39]. В нашем наблюдении уровень резистентности *Staphylococcus* spp. к фузидиевой кислоте был стабильно низким. Средняя доля резистентных штаммов MRSA за 12-летний период наблюдения составила 0,7%, MSSE — 14,1%, MRSE — 10%, MSSA — 0%. Однако, несмотря на сохраняющийся высокий уровень антистафилококковой активности, последние 7 лет препарат отсутствует на фармацевтическом рынке РФ, в связи с чем в практическом здравоохранении не применяется.

Рифампицин

Рифампицин представляет собой бактерицидный антибиотик, характеризующийся высокой активностью в отношении стафилококков, в том числе метициллин-устойчивых, а также различных видов стрептококков. Активен в отношении внутри- и внеклеточно расположенных микроорганизмов, обладает высокой антибиопленочной активностью. Его особенностью является быстрая селекция устойчивых штаммов при применении в монотерапии, что обуславливает необходимость его назначения только в сочетании с другими антибиотиками. Перекрестной резистентности с другими антибиотиками у рифампицина не встречается [40]. Развитие резистентности в большинстве случаев связано с мутациями в фрагменте гена *rpoB*, кодирующего β -субъединицу РНК-полимеразы [41]. В последние годы штаммы стафилококков, резистентные к рифампицину, относят к категории трудных для эрадикации (*difficult-to-treat*) [42]. В спектр действия препарата не входят *Enterococcus* spp. и *Corynebacterium* spp., что не позволяет рассматривать его в качестве компонента эмпирической АБТ ИАИ. Эффективность рифампицина при лечении стафилококковой ИАИ была доказана экспериментально и в клинических исследованиях [42, 43, 44].

В течение периода наблюдения в нашем Центре штаммы метициллин-чувствительных *S. aureus* и *S. epidermidis* характеризовались высокой восприимчивостью к рифампицину без какой-либо определенной динамики и межвидовых различий (доля резистентных штаммов в среднем составила 2 и 2,2% соответственно). Устойчивость культур MRSA и MRSE к рифампицину, как и к большинству антибиотиков из других групп, была существенно выше и составляла в среднем 25 и 16,3% соответственно (рис. 4). При этом, начиная с 2019 г. регистрировали тенденцию к снижению доли резистентных культур обоих видов. Однако этот факт может быть связан не столько с микробиологическими особенностями, сколько с длительными периодами отсутствия перорального рифампицина в аптечной сети РФ. Это существенно ограничивает возможность широкого применения этого высокоэффективного препарата в составе комбинированной терапии для амбулаторного лечения пациентов с ИАИ, вызванных стафилококками.

Оптимальными дозами препарата для лечения ортопедической инфекции считают 450 мг 2 раза или 600 мг 1–2 раза в сутки, дальнейшее увеличение доз не улучшает эффективность и сопровождается значительной частотой нежелательных явлений [42]. На данный момент рифампицин продолжает быть включенным в большинство национальных и международных рекомендаций,

однако его применение сопряжено с высокой частотой нежелательных реакций и межлекарственных взаимодействий [44, 45]. Для преодоления данной проблемы в недавнем исследовании была изучена эффективность краткосрочной стратегии применения 5-дневного курса рифампицина в сочетании с клиндамицином или флулоксациллином с последующим переходом на монотерапию, которая оказалась сопоставимой с традиционной длительной комбинированной терапией [46]. Представленная стратегия назначения рифампицина отличается от традиционной ранним началом и ультра-коротким курсом. Традиционно рифампицин назначают только после полного становления гемостаза в ране и удаления дренажей на 6–12 нед. в зависимости от выполненной операции [8]. По-видимому, дальнейшее изучение эффективности и безопасности альтернативных стратегий лечения стафилококковой ППИ требует проведения рандомизированного контролируемого исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что бета-лактамы антибиотики, несмотря на их широкое применение во всех областях медицины, сохраняют активность в отношении 60,08% штаммов Грам(+) бактерий. Максимальную активность в отношении рассматриваемых возбудителей демонстрируют ванкомицин и линезолид, к которым были чувствительны более 99% клинических штаммов. Однако отсутствие у последнего бактерицидного эффекта и высокая стоимость ограничивает его применение в составе стартовой эмпирической антибактериальной терапии при лечении пациентов с ортопедической инфекцией. Резистентность стафилококков к фузидиевой кислоте и рифампицину сохраняется на стабильно низком уровне, но их отсутствие в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ делает невозможным применение этих высокоэффективных препаратов в рутинной клинической практике. Результаты исследования могут быть учтены для определения схем эмпирической антибактериальной терапии в отделениях травматолого-ортопедического профиля.

В данной статье мы рассмотрели группы антибактериальных лекарственных средств только или преимущественно активных в отношении Грам(+) возбудителей. Антибиотикам с широким спектром действия, которые также могут использоваться для лечения заболеваний, вызванных Грам(+) возбудителями (фторхинолоны, сульфаниламиды, тетрациклины, линкозамиды, фосфомицин), будет посвящена вторая часть данного научного исследования.

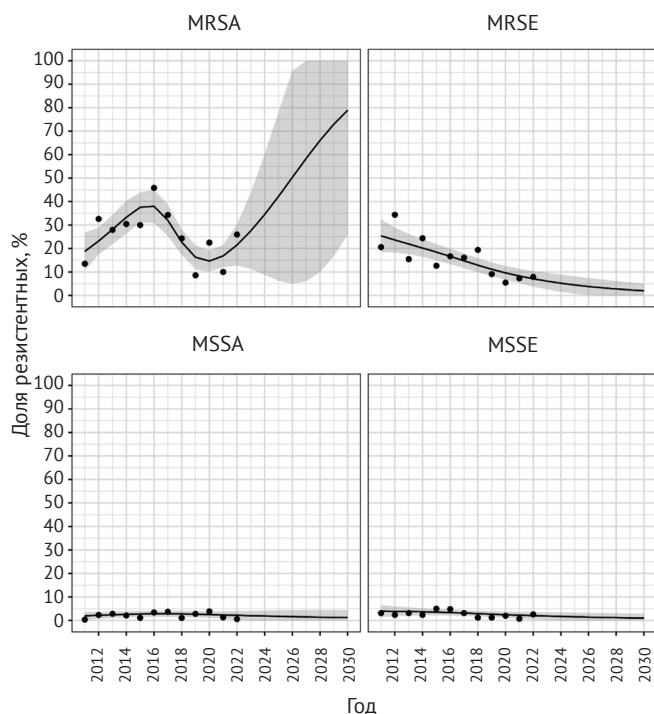


Рис. 4. Наблюдаемая и прогнозируемая резистентность ведущих Грам(+) бактерий к рифампицину

Figure 4. Observed and predicted resistance of leading Gram(+) bacteria to rifampicin

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. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C., Zaidi A.K., Wertheim H.F., Sumpradit N. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(12):1057-1098. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
3. Сиваконь С.В., Сретенский С.В., Митрофанова Н.Н., Мишин В.А., Мурзаева К.Ю. Основные возбудители и значение перипротезной инфекции в современной ортопедии. *Хирургическая практика.* 2024;9(2):55-68. doi: 10.5922/2223-2427-2024-9-2-4.
Sivakon S.V., Sretensky S.V., Mitrofanova N.N., Mishin V.A., Murzaeva K.Yu. Main pathogens and the treatment of periprosthetic infection in modern orthopedics. *Surgical Practice.* 2024;9(2):55-68. (In Russian). doi: 10.5922/2223-2427-2024-9-2-4
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. doi: 10.17816/2311290516720.
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). doi: 10.17816/2311290516720.
5. Цискарашвили 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. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188.
Tsiskarashvili A.V., Melikova R.E., Novozhilova E.A. 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). doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188.
6. Drago L., De Vecchi E., Bortolin M., Zagra L., Romanò C.L., Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. *J Arthroplasty.* 2017;32(8):2496-2500. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.005.

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.

7. Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В. и др. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России.* 2018;24(4):20-31. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V. et al. Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018;24(4):20-31. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
8. Ometti M., Delmastro E., Salini V. Management of prosthetic joint infections: a guidelines comparison. *Musculoskelet Surg.* 2022;106(3):219-226. doi: 10.1007/s12306-021-00734-7.
9. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2020198.
10. 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;(1):21-32. (In Russian).
11. 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. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.005.
12. John J. Jr. The treatment of resistant staphylococcal infections. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-150. doi: 10.12688/f1000research.17718.1.
13. Peechakara B.V., Gupta M. Ampicillin/Sulbactam. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526117/>.
14. Straub A., Stapf M., Fischer M., Vollmer A., Linz C., Lâm T.T. et al. Bone Concentration of Ampicillin/Sulbactam: A Pilot Study in Patients with Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(22):14917. doi: 10.3390/ijerph192214917.

15. Ishikawa T., Matsunaga N., Tawada H., Kuroda N., Nakayama Y., Ishibashi Y. et al. TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: synthesis, physicochemical and pharmacological properties. *Bioorg Med Chem.* 2003;11(11):2427-2437. doi: 10.1016/s0968-0896(03)00126-3.
16. Bloem A., Bax H.I., Yusuf E., Verkaik N.J. New-Generation Antibiotics for Treatment of Gram-Positive Infections: A Review with Focus on Endocarditis and Osteomyelitis. *J Clin Med.* 2021;10(8):1743. doi: 10.3390/jcm10081743.
17. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Эйдельштейн М.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов staphylococcus aureus в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(1):57-62.
Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Edelstein M.V. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Staphylococcus aureus isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013-2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2017;19(1):57-62. (In Russian).
18. Божкова С.А., Гордина Е.М., Шнейдер О.В. Возможность применения диско-диффузионного метода для изучения чувствительности коагулазонегативных стафилококков к цефтаролину. *Российский медицинский журнал.* 2020;26(3):173-178. doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-3-173-178.
Bozhkova S.A., Gordina E.M., Shneider O.V. Possibility of application of the disk diffusion method for studying the sensitivity of coagulase-negative staphylococcus to ceftaroline. *Russian Medicine.* 2020;26(3):173-178. (In Russian). doi: 10.17816/0869-2106-2020-26-3-173-178.
19. Jacqueline C., Amador G., Caillon J., Le Mabecque V., Batard E., Miègeville A.F. и др. Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant Staphylococcus aureus acute osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1749-1752.
20. Meeker D.G., Beenken K.E., Mills W.B., Loughran A.J., Spencer H.J., Lynn W.B. et al. Evaluation of Antibiotics Active against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Based on Activity in an Established Biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):5688-5694. doi: 10.1128/AAC.01251-16.
21. Johnson L.B., Ramani A., Guervil D.J. Use of Ceftaroline Fosamil in Osteomyelitis: CAPTURE Study Experience. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):183. doi: 10.1186/s12879-019-3791-z.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin--United States, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(26):565-567.
23. Cong Y., Yang S., Rao X. Vancomycin resistant Staphylococcus aureus infections: A review of case updating and clinical features. *J Adv Res.* 2019;21:169-176. doi: 10.1016/j.jare.2019.10.005.
24. Egan S.A., Kavanagh N.L., Shore A.C., Mollerup S., Samaniego Castruita J.A., O'Connell B. и др. Genomic analysis of 600 vancomycin-resistant Enterococcus faecium reveals a high prevalence of ST80 and spread of similar vanA regions via IS1216E and plasmid transfer in diverse genetic lineages in Ireland. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(2):320-330. doi: 10.1093/jac/dkab393.
25. Eichel V.M., Last K., Brühwasser C., von Baum H., Dettenkofer M., Götting T. et al. Epidemiology and outcomes of vancomycin-resistant enterococcus infections: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2023;141:119-128. doi: 10.1016/j.jhin.2023.09.008.
26. 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. doi: 10.1128/JCM.01200-18.
27. Wada Y., Harun A.B., Yean C.Y., Zaidah A.R. Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in Nigeria: The First Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(9):565. doi: 10.3390/antibiotics9090565.
28. Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(2):128-138. doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138.
Tufanova O.S., Kasimova A.R., Bozhkova S.A. Therapeutic Drug Monitoring for Evaluation of the Efficacy and Safety of Vancomycin in Patients with Orthopaedic Infections. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(2):128-138. (In Russian). doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138.
29. Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королева Е.М. Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики. *Клиническая Микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020;22(1):60-66.
Borisov A.M., Galankin T.L., Bozhkova S.A., Verbitskaya E.V., Kasimova A.R., Koroleva E.M. Therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients with infectious complications in traumatology and orthopedics. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;22(1):60-66. (In Russian).
30. Hashemian S.M.R., Farhadi T., Ganjparvar M. Linezolid: a review of its properties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1759-1767. doi: 10.2147/DDDT.S164515.
31. Wang Z., Liu D., Zhang J., Liu L., Zhang Z., Liu C. et al. Genomic epidemiology reveals multiple mechanisms of linezolid resistance in clinical enterococci in China. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2024;23(1):41. doi: 10.1186/s12941-024-00689-0.
32. Gupta V., Gulati N., Sharma S., Gupta R., Soni A., Chander J. Linezolid Resistance in Staphylococcus haemolyticus - Case Series and Review of Literature. *Infect Disord Drug Targets.* 2020;20(5):713-717. doi: 10.2174/1871526519666190807152850.
33. Liu C., Yu J., Chen C., Li X., Ye Y., Dong Y. et al. Characterization of linezolid- and methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in a tertiary hospital in China. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):486. doi: 10.1186/s12879-024-09376-z.
34. Kato H., Hagihara M., Asai N., Koizumi Y., Yamagishi Y., Mikamo H. A systematic review and meta-analysis of myelosuppression in pediatric patients treated with linezolid for Gram-positive bacterial infections. *J Infect Chemother.* 2021;27(8):1143-1150. doi: 10.1016/j.jiac.2021.03.003.
35. Theil C., Schmidt-Braekling T., Gosheger G., Schwarze J., Dieckmann R., Schneider K.N. et al. Clinical use of linezolid in periprosthetic joint infections – a systematic review. *J Bone Jt Infect.* 2020;6(1):7-16. doi: 10.5194/jbji-6-7-2020.

36. 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. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.01.014.
37. Gómez J., Canovas E., Baños V., Martínez L., García E., Hernández-Torres A. et al. Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(9):4308-4310. doi: 10.1128/AAC.00352-11.
38. Fernandes P. Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(1):a025437. doi: 10.1101/cshperspect.a025437.
39. Hajikhani B., Goudarzi M., Kakavandi S., Amini S., Zamani S., van Belkum A. et al. The global prevalence of fusidic acid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):75. doi: 10.1186/s13756-021-00943-6.
40. Howard P., Twycross R., Grove G., Charlesworth S., Mihalyo M., Wilcock A. Rifampin (INN Rifampicin). *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(6):891-895. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.09.004.
41. Ralhan K., Iyer K.A., Diaz L.L., Bird R., Maind A., Zhou Q.A. Navigating Antibacterial Frontiers: A Panoramic Exploration of Antibacterial Landscapes, Resistance Mechanisms, and Emerging Therapeutic Strategies. *ACS Infect Dis*. 2024;10(5):1483-1519. doi: 10.1021/acsinfecdis.4c00115.
42. Wouthuyzen-Bakker M., Scheper H. Rifampicin in periprosthetic joint infections: where do we stand and where are we headed? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2023;21(7):695-701. doi: 10.1080/14787210.2023.2211263.
43. Scheper H., Gerritsen L.M., Pijls B.G., Van Asten S.A., Visser L.G., De Boer M.G.J. Outcome of Debridement, Antibiotics, and Implant Retention for Staphylococcal Hip and Knee Prosthetic Joint Infections, Focused on Rifampicin Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(7):ofab298. doi: 10.1093/ofid/ofab298.
44. Nguyen S., Robineau O., Titecat M., Blondiaux N., Valette M., Loiez C. et al. Influence of daily dosage and frequency of administration of rifampicin-levoﬂoxacin therapy on tolerance and effectiveness in 154 patients treated for prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(8):1675-1682. doi: 10.1007/s10096-015-2404-z.
45. Reinecke P., Morovic P., Niemann M., Renz N., Perka C., Trampuz A. et al. Adverse Events Associated with Prolonged Antibiotic Therapy for Periprosthetic Joint Infections-A Prospective Study with a Special Focus on Rifampin. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(11):1560. doi: 10.3390/antibiotics12111560.
46. Scheper H., van der Wal R.J.P., Mahdad R., Keizer S., Delfos N.M., van der Lugt J.C.T. et al. Effectiveness of Different Antimicrobial Strategies for Staphylococcal Prosthetic Joint Infection: Results From a Large Prospective Registry-Based Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(10):ofac474. doi: 10.1093/ofid/ofac474.

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
<http://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
<http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>
e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Гвоздецкий Антон Николаевич — канд. мед. наук
<http://orcid.org/0000-0001-8045-1220>
e-mail: Gvozdetskiy_AN@hotmail.com

Рукина Анна Николаевна
<https://orcid.org/0000-0003-3307-4674>
e-mail: anrukina@win.rniito.ru

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
<http://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.)
<http://orcid.org/0000-0003-2326-7413>
e-mail: emgordina@win.rniito.ru

Anton N. Gvozdetskiy — Cand. Sci. (Med.)
<http://orcid.org/0000-0001-8045-1220>
e-mail: Gvozdetskiy_AN@hotmail.com

Anna N. Rukina
<https://orcid.org/0000-0003-3307-4674>
e-mail: anrukina@win.rniito.ru

Rashid M. Tikhilov — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0003-0733-2414>
e-mail: rtikhilov@gmail.com