

## Критерии выбора антибактериальных препаратов для профилактики и лечения имплант-ассоциированных инфекций протезированных суставов

Н. В. ПЕТРОВА, В. П. ШЕВЧЕНКО, В. В. ПАВЛОВ, В. М. ПРОХОРЕНКО, В. Н. ГОЛЬНИК

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии, Новосибирск

### Criteria of Antibacterials Choice for Prophylaxis and Therapy of Implant-Associated Infections in Prosthetic Joints

N. V. PETROVA, V. P. SHEVCHENKO, V. V. PAVLOV, V. M. PROKHORENKO, V. N. GOLNIK

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Novosibirsk

Инфекции протезированных суставов представляют серьезную медицинскую, социальную и финансовую проблему. Достигнуты большие успехи в профилактике их возникновения: частота развития инфекций протезированных суставов в ведущих мировых клиниках составляет 0,5–2% при первичном эндопротезировании крупных суставов. Однако в вопросах лечения инфекции существуют разные мнения, особенно касающиеся антибактериальной терапии: выбора препарата, способа введения, длительности лечения и критериев отмены. В условиях глобального роста резистентности нозокомиальных патогенов при выборе антимикробных препаратов необходимо учитывать не только формальные критерии чувствительности к ним возбудителей, но и фармакокинетические и фармакодинамические показатели.

*Ключевые слова:* имплант-ассоциированная инфекция, эндопротезирование суставов, антибактериальная терапия, биоплёнки, антибиотикорезистентность.

Prosthetic joints infection in after is a serious medical, social and financial problem. Significant achievements in prophylaxis of such infections are well known. In cases of primary endoprosthetics of large joints, the frequency of infection in the leading world clinics is 0.5–2%. However, the approaches to the treatment of such infections are different especially with respect to the antibacterial therapy: choice of drugs, administration routes, treatment course and discontinuation. Under conditions of global growth of resistance in nosocomial pathogens, the choice of antimicrobials requires consideration not only of the formal susceptibility criteria, but also of the pharmacokinetic and pharmacodynamic indices.

*Key words:* implant-associated infection, joint endoprosthesis, antibacterial therapy, biofilms, antibiotic resistance.

### Введение

Имплант-ассоциированные инфекции представляют особую группу заболеваний, трудно поддающихся лечению в силу образования на поверхности искусственных материалов биоплёнок, не доступных как для иммунной системы хозяина, так и для антибактериальных препаратов [1, 2]. По мнению ряда авторов, вылечить такую инфекцию возможно только путём удаления импланта [3–5]. Именно такой тактики придерживаются хирурги при выявлении признаков в поздние сроки (более 1–3 месяцев с момента первичной операции). При ранней манифестации (в течение 1–3 недель) процесс еще не затрагивает костную ткань, протез стабилен и вероятность положительного

исхода терапии с сохранением конструкции составляет более 70% [6–8].

В этой ситуации адекватная и своевременная антибактериальная терапия играет такую же роль, как и качественная хирургическая санация. Выбор препарата для лечения парапротезных инфекций традиционно основывается на данных о чувствительности микроорганизмов, полученных диско-диффузионным методом (ДДМ), а препаратом выбора для эмпирической терапии наиболее вероятного возбудителя в ортопедии — стафилококка долгое время был ванкомицин. Длительное использование антибактериального препарата (АБП) неизбежно ведёт к развитию резистентности к нему, однако чувствительность стандартных методов (в частности ДДМ) не позволяет реально оценить устойчивость стафилококков и энтерококков к ванкомицину. Рекомендации Европейского комитета по чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) 2012 г. для

© Коллектив авторов, 2012

Адрес для корреспонденции: 630091 Новосибирск, ул. Фрунзе, 17. ННИИТО

**Таблица 1. Результаты мониторинга возбудителей парапротезных инфекций (2003–2012 гг.)**

Выделенные микроорганизмы	Число штаммов	Соотношение, %
Грамположительные	150	67,3
<i>Staphylococcus</i> spp.	127	57,0
<i>S. aureus</i>	65	
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	12	
Коагулазоотрицательные (CoNS)	62	
Метициллинорезистентные (MR CoNS)	25	
<i>Staphylococcus</i> spp. MR	59	
<i>Enterococcus</i> spp.	23	10,0
Грамотрицательные	73	33,6
<i>Escherichia coli</i>	20	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	
<i>Enterobacter</i> spp.	14	
<i>Acinetobacter</i> spp.	11	
<i>Proteus</i> spp.	5	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	
Ассоциации	10	4,5

определения чувствительности к ванкомицину стафилококков предлагают использовать только измерение минимальной подавляющей концентрации (МПК) [9]. На основании данных о степени чувствительности (распределении значений МПК) можно рассчитать кумулятивные показатели для определенного АБП: МПК<sub>50</sub>, МПК<sub>90</sub> и диапазона значений МПК. Этот вид представления данных является наиболее точным и показательным [3].

Для эффективной терапии недостаточно только данных о резистентности возбудителя, полученных *in vitro*. Ключевую роль играет возможность создания терапевтических концентраций в очаге воспаления и поддержание их в течение достаточного времени [10, 11]. Особенно это важно при лечении инфекции опорно-двигательного аппарата, так как пенетрация в костную ткань многих препаратов низкая, так для ванкомицина она составляет только 14%, для цефазолина — 4–18%, для ципрофлоксацина — 28–55% от сывороточных концентраций [12–15]. Появление новых антистафилококковых препаратов, обладающих улучшенной фармакокинетикой и имеющих пероральные лекарственные формы, облегчает проведение длительной антибактериальной терапии и расширяет возможности её выбора при имплант-ассоциированных инфекциях.

Оценка частоты использования АБП и их соответствие выделяемым микроорганизмам являются одним из элементов системы контроля над нозокомиальными инфекциями и сдерживания развития резистентности. Золотым стандартом в мировой практике служит методика измерения потребления препаратов АТСС-DDD, рекомендованная ВОЗ и позволяющая сравнивать использование лекарственных препаратов в различных клиниках и странах и анализировать динамику их назначения [16].

## Материал и методы

Мониторинг выделенных возбудителей ведётся с 2003 г. Материал для бактериологического исследования забирался

при пункциях суставов, на всех ревизионных операциях и при клинических признаках инфекции на первичных операциях. Выделение и идентификацию возбудителя проводили методами, принятыми в бактериологической практике. Для определения чувствительности использовали чистые культуры.

Чувствительность исследовали с помощью дисков, пропитанных антибиотиками (БиоРад, США), на агаре Мюллера-Хинтона (BioMerieux, Франция) диско-диффузионным методом в соответствии с методическими рекомендациями [17, 18]. Метициллинорезистентность изучали с использованием диска, содержащего 1 мкг оксациллина. Определение МПК линезолида, ванкомицина и левофлоксацина определяли дополнительно с использованием M.I.C. Evaluator™ strip (Oxoid), даптомицина — с помощью E-test (Biomérieux). Для интерпретации результатов использовались критерии EUCAST 2012 [9].

Клиническая значимость микроорганизмов определялась на основе манифестации признаков инфекции в течение 12 месяцев с момента операции. Наличие явных клинических признаков инфекции (свищ, флегмона) при отсутствии микробного роста расценивалось как ложноотрицательный результат. Положительный результат бактериологического исследования при отсутствии клинических и параклинических признаков воспаления расценивался как контаминация (ложноположительный результат).

Потребление антибактериальных препаратов измерялось по методике ВОЗ АТСС-DDD/100 пролеченных пациентов [16]. Информация для исследования была получена из историй болезни пациентов и отчетных документов аптеки.

## Результаты исследований

С января 2003 г. по март 2012 г. в клинике эндопротезирования было выполнено 7852 операции первичного и ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. У 168 (2,1%) пациентов была диагностирована парапротезная инфекция и выделены 223 штамма микроорганизмов, представленные в табл. 1.

Для оценки клинического значения микроорганизмов, выделенных из операционной раны при первичных и ревизионных вмешательствах на суставах, было проведено наблюдение за 139 пациентами с положительными результатами интраоперационных бактериологических исследований, прооперированных с сентября 2010 по октябрь 2011. Наблюдение проводилось от 6 до 12

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные из операционной раны в 2010–2011 гг. (в %)

Микроорганизмы	Инфекция, n=120 шт.	Без инфекции, n=38 шт.	p
Грамположительные микроорганизмы	84	35	нз
<i>Staphylococcus</i> spp.	77	34	нз
<i>S. aureus</i>	40	3	0,001
CoNS	37	31	0,002
<i>Enterococcus</i> spp.	7	1	нз
Грамотрицательные микроорганизмы	30	4	нз
<i>E. coli</i>	9	1	нз
<i>P. aeruginosa</i>	9	0	нз
<i>Enterobacter</i>	8	2	нз
<i>Acinetobacter</i>	6	0	нз
<i>Proteus</i> spp.	2	0	нз
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	нз

Примечание. Нз – статистически незначимо.

Таблица 3. Распределение стафилококков по значениям МПК исследованных антибиотиков (2011–2012 гг.)

МПК, мг/л	<i>S. aureus</i> , n=27	CoNS, n=31
	<b>Оксациллин</b>	
0,03	1	1
0,05	—	1
0,06	6	7
0,12	13	7
0,25	2	2
0,5	3	2
1	—	2
2	—	2
4	—	3
32	1	1
>256	—	1
	<b>Ванкомицин</b>	
0,25	1	1
0,5	3	3
1	17	9
2	5	12
4	—	3
	<b>Линезолид</b>	
0,025	—	1
0,05	—	1
0,25	—	2
0,5	2	9
1	18	13
2	7	2
4	—	—
	<b>Левифлоксацин</b>	
0,06	3	8
0,12	14	10
0,25	5	1
0,5	—	1
0,6	—	1
1	1	—
2	1	1
4	1	3
8	—	1
>32	—	1
	<b>Даптомицин</b>	
0,023	—	1
0,032	2	3
0,047	6	3
0,064	4	—
0,094	3	4
0,125	1	3
0,19	—	1
0,25	1	1
0,38	—	2
0,5	—	1

месяцев. Из них 101 пациенту был выставлен диагноз инфекции искусственного сустава, у них выделено 120 штаммов. 38 пациентов за период наблюдения не имели клинических признаков инфекции, от них получено 38 штаммов (табл. 2).

Контаминация составила 24,0%, причем чаще ( $p=0,002$ ) встречались коагулазонегативные стафилококки (CoNS) — 81,6% (31).

В группе инфекций 64,2% составили стафилококки. CoNS был выделен в 30,8%, 40,5% штаммов были устойчивы к метициллину. *S. aureus* был получен достоверно чаще, чем в группе без инфекции — в 33,3% ( $p=0,001$ ), уровень резистентности был 17,5%. Грамотрицательные бактерии составили 30% в группе инфекций.

Измерение МПК проведено для 88 штаммов, полученных от 75 пациентов с установленным диагнозом парапротезной инфекции. Преобладали грамположительные микроорганизмы — 72,7%, из них 57,0% составили стафилококки (127 шт.) Частотное распределение популяции микроорганизмов по степени чувствительности (по МПК) показано в табл. 3.

Данные последнего года говорят о сохранении чувствительности *S. aureus* к бета-лактамам: МПК<sub>50</sub> оксациллина составила 0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub> — 0,5 мг/л. CoNS в 9,7% были метициллиноустойчивы: МПК<sub>50</sub> для оксациллина 0,125 мг/л, МПК<sub>90</sub> 4 мг/л. По результатам ДДМ, штаммов, устойчивых к ванкомицину не было выделено, для ванкомицина МПК<sub>50</sub> была 1 мг/л, МПК<sub>90</sub> — 2 мг/л как, для *S. aureus*, так и для CoNS (табл. 4).

Количество стафилококков, резистентных к фторхинолонам (по левифлоксацину) составило 10,3%, к гликопептидам (по ванкомицину) — 12%, к бета-лактамам (по оксациллину) — 13,8%.

Периоперационная антибиотикопрофилактика внедрена в клинику с 2003 г., комплаенс в 2011 г. составил 99%. Препаратом выбора был цефазолин: 2 г антибиотика вводилось внутривенно за 30 мин до разреза кожи, при факторах риска профилактика пролонгировалась до 24 часов. При ревизионных операциях для профилактики

**Таблица 4. Чувствительность стафилококков к антибиотикам (2011–2012 гг.)**

Антибиотик	S, %	R+I, %	МПК <sub>50</sub> , мг/л	МПК <sub>90</sub> , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
<i>S. aureus</i>					
Оксациллин	96,3	3,7	0,125	0,5	0,031–32
Ванкомицин	81,5	18,5	1	2	0,25–2
Линезолид	100,0	0	1	1	0,125–2
Даптомицин	100,0	0	0,079	0,162	0,032–0,25
Левифлоксацин	92,6	7,4	0,12	0,7	0,06–4
CoNS					
Оксациллин	90,3	9,7	0,125	4	0,031–256
Ванкомицин	90,3	9,7	1	2	0,031–4
Линезолид	100,0	0	1	2	0,031–2
Даптомицин	100,0	0	0,109	0,38	0,023–0,38
Левифлоксацин	87,1	12,9	0,12	4	0,06–8

**Таблица 5. Динамика потребления антибактериальных препаратов, DDD/100 пролеченных пациентов (2010–2011 гг.)**

Препарат	2010	2011
Ванкомицин	19,0	28,0
Цефазолин	88,7	84,0
Ципрофлоксацин:	11,7	32,0
внутривенно	2,6	2,0
внутри	9,0	30,0
Линезолид	1,0	1,0

использовался 1 г ванкомицина, при получении положительных результатов бактериологического исследования интраоперационного материала продолжалась терапия до определения чувствительности к антибактериальным препаратам. В случае выделения MRSA штаммов использовался ванкомицин, а линезолид назначался в случае непереносимости ванкомицина или при нарушении функции почек. При выделении метициллинчувствительного стафилококка применялся цефазолин 3 суток, затем назначался ципрофлоксацин внутрь в течение 2–4 недель. Использование антибактериальных препаратов в 2010–2011 гг. отражено в табл. 5.

### Обсуждение результатов

Основным возбудителем парапротезных инфекций остается стафилококк (57,0%). Получение положительного результата бактериологического исследования интраоперационного материала может не совпадать с клиническими данными и вызывать сложности при их интерпретации и выборе тактики ведения пациента. В нашем исследовании было установлено, что при выделении *S. aureus* в сочетании с клиническими признаками, можно с большой вероятностью говорить об инфекции искусственного сустава ( $p=0,001$ ). Выделение же CoNS чаще является следствием контаминации операционной раны ( $p=0,002$ ) и требует более взвешенного подхода в интерпретации и при назначении антибактериальной терапии. Роль *Enterococcus* не достаточно ясна, в нашем исследовании они встречались в 10,0% случаев. Грамотрицательные микроорганизмы встречаются в 33,6% случаев, ча-

стога их выделения выше при ревизионных операциях, контаминация ими операционной раны наблюдалась редко.

Стандартным методом определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам является ДДМ. Однако в настоящее время в рекомендациях по определению чувствительности микроорганизмов к ванкомицину ДДМ для стафилококков предложены критерии, которые могут быть отнесены только к категории — чувствительные [7, 18]. Для отнесения к категории устойчивости (устойчив или умеренно устойчив) рекомендовано определения МПК. В нашем исследовании ДДМ и изучении МПК все выделенные стафилококки и энтерококки были чувствительны по формальным признакам к ванкомицину. Однако при определении МПК ванкомицина в случае *S. aureus* в для 18,5% штаммов она составила 2 мкг/мл, для CoNS в 9,7% — 4 мкг/мл, что согласно критериям EUCAST 2012 расценивается как пограничные значения и ванкомицин не должен использоваться для лечения инфекций, вызванных данными штаммами [17, 19].

Основным препаратом в клинике за истекший период был цефазолин, и его использование не изменилось в течение 2 лет. Это объясняется преобладанием в структуре операций первичного эндопротезирования (90%), при котором назначается только периоперационная профилактика. Потребление ванкомицина за истекший год выросло на 47,3%, что можно объяснить эмпирической терапией и периоперационной профилактикой при ревизионных операциях. Назначение ципрофлоксацина возросло на 73,5% за счёт ис-

пользования таблетированных форм (на 233,3%), применявшихся для длительной терапии стафилококковых инфекций.

### Заключение

Препаратами для периоперационной профилактики с учётом низкого уровня резистентности к бета-лактамам (3,7%, МПК<sub>90</sub>=0,5 мг/л) основного возбудителя парапротезной инфекции — золотистого стафилококка, спектра действия и стоимости целесообразно оставить цефалоспорины I поколения. Возможно также использовать цефазолин и для лечения ранних инфекций, локализованных в мягких тканях и не затрагивающих костную, учитывая его слабое проникновение в кость (4—18%).

Для лечения поздних глубоких инфекций оправдано назначение фторхинолонов, принимая во внимание их фармакокинетические характеристики, невысокую МПК (МПК<sub>90</sub> 0,12 мг/л) и наличие таблетированных форм.

Стоит пересмотреть значение ванкомицина как препарата выбора для эмпирической терапии инфекций искусственного сустава и для профилактики в группе пациентов высокого риска. Достаточно высокие значения МПК (МПК<sub>90</sub>=2 мг/л), плохая

пенетрация в костную ткань делает маловероятным возможность создания в очаге воспаления адекватных терапевтических концентраций препарата, а необходимость проведения внутривенных инфузий создает сложности при длительной терапии.

Отсутствие устойчивости к линезолиду и даптомицину позволяет рассматривать их как препараты резерва. В случае выделения резистентных штаммов, вне зависимости от локализации процесса (кость или окружающие ткани) оптимальным выбором кажется назначение линезолида, хорошо накапливающегося в костях и удобного для длительной терапии. Применение даптомицина целесообразно для лечения ранних инфекций у госпитализированных пациентов, эффективность назначения при остеомиелите описана в литературе, но данные ограничены.

Выбор антимикробных препаратов, основанный не только на формальных критериях микробиологической чувствительности, но и на фармакокинетических показателях и вероятности достижения эффективного бактериального киллинга, позволит улучшить результаты лечения имплант-ассоциированных инфекций и качество жизни пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Прохоренко В. М. Инфекционные осложнения при эндопротезировании тазобедренного сустава: монография / В. М. Прохоренко, В. В. Павлов. Новосибирск: 2010; 179.
2. Kurd M. F., Ghanem E., Steinbrecher J., Parvizi J. Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome? *Clin Orthop Rel Res* 2010; 469: 8: 2060—2066.
3. Прохоренко В. М., Павлов В. В., Петрова Н. В. Классификация и диагностика инфекции области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Вестн травматол ортопед* 2010; 1: 39—43.
4. Peel T. N., Buising K. L., Choong P. F. M. Prosthetic joint infection: challenges of diagnosis and treatment. *ANZ J Surg* 2011; 81: 32—39.
5. Wolf C. F., Gu N. Y., Doctor J. N. et al. Comparison of one and two-stage revision of total hip arthroplasty complicated by infection. *JBJS Am* 2011; 93: 7: 631—639.
6. Прохоренко В. М., Павлов В. В., Петрова Н. В. Профилактика, диагностика и лечение ранней инфекции области хирургического вмешательства при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Травматол ортопед России* 2008; 2: 48: 84—90.
7. Della Valle C., Parvizi J., Bauer T. V. et al. AAOS clinical practice guideline on diagnosis of PJI. *JBJS Am* 2011; 93: 14: 1355—1357.
8. William J. Gillespie Prevention and Management of Infection After Total Joint Replacement URL: <http://cid.oxfordjournals.org> February 11, 2012
9. EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01/ URL: <http://www.eucast.org>.
10. Cunha B. A. Antibiotic tissue penetration. *Bull N Y Acad Med* 1983; 59: 5: 443—449.
11. Slavik R. S., Jewesson P. J. Selecting antibacterials for parenteral antimicrobial therapy: pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations. *Clin pharmacokinet* 2003; 42: 9: 793—817.
12. Widmer A. F. et al. Correlation between *in vitro* and *in vivo* efficacy of antimicrobial agent against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990; 162: 1: 96—102
13. Darley E. S., MacGowan A. P. Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 6: 928—935.
14. Kienapfel H., Kuhr K. D. The infected implant / Springer. 2009. 87.
15. Graziani A. L. et al. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 9: 1320—1322.
16. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012 / WHO collaborating centre for drug statistics methodology // URL [http://www.whooc.no/filearchive/publications/2012\\_guidelines\\_with\\_front\\_pa.pdf](http://www.whooc.no/filearchive/publications/2012_guidelines_with_front_pa.pdf)
17. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2004; 6: 4: 306—359.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth informational supplement. CLSI Document M100-S17. 2007; 27: 1.
19. Vancomycin rationale for the EUCAST Clinical Breakpoint, v. 2.1 valid from 2010-17-06/ URL: <http://www.eucast.org>.