

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ ПРОТЕЗИРОВАННЫХ СУСТАВОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.А. Божкова

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов Санкт-Петербург

Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов получило широкое распространение в ортопедической хирургии. Оно входит в разряд самых сложных операций и занимает одно из первых мест по объему вмешательства, величине кровопотери и развитию общих и местных осложнений. Одной из основных и наиболее затратных проблем эндопротезирования крупных суставов с социально значимыми потерями являются инфекционные осложнения. Ранняя диагностика, выбор хирургической тактики, точная идентификация возбудителя и выбор эффективного антибиотика являются важными составляющими успешного лечения парапротезной инфекции. В данном обзоре представлены основные принципы диагностики и рациональной антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов.

Ключевые слова: парапротезная инфекция, диагностика, этиология, антибактериальная терапия

MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND ANTIBACTERIAL THERAPY OF PROSTHETIC JOINT INFECTION (REVIEW)

S.A. Bozhkova

The hip and knee replacement was widely adopted in orthopedic surgery. It is high on the list on intervention volume, size of bleeds and to development of the general and local complications. Infectious complications are one of the basic and most expensive problems with significant socially losses after arthroplasty. Early diagnosis, selection of surgical tactics, accurate identification of the responsible microorganisms and choice of an effective antibiotic are important components of successful treatment of prosthetic joint infection. Main principles of diagnostics and rational antibacterial therapy of prosthetic infection are presented in the review.

Key words: prosthetic joint infection, diagnostics, etiology, antibacterial therapy.

Несмотря на использование в последнее десятилетие новых инструментов, постоянное совершенствование техники оперативного вмешательства, применение современных антисептиков и дезинфектантов, сохраняется риск развития инфекционных осложнений при эндопротезировании тазобедренных (ТБС) и коленных суставов (КС). По данным зарубежных авторов, частота инфекции протезированного сустава (ИПС) составляет 0,7–2,5% [40], а некоторые отечественные исследователи считают, что величина этого показателя за последние годы возросла до 5–6% [3]. Инфекционные осложнения при эндопротезировании могут приводить к развитию хронического остеомиелита и, как следствие, к инвалидизации больного, а в случае генерализации инфекции и развитию синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса – к летальному исходу.

Число эндопротезирований суставов постоянно растет: в 2003 г в США было выполнено 220 000 операций по замене ТБС, а в 2030 г.

планируется выполнить около 572 000 аналогичных операций [31]. Таким образом, с учетом общей тенденции к увеличению числа выполняемых эндопротезирований во всем мире нас ожидает увеличение абсолютного количества пациентов с парапротезной инфекцией, что будет требовать постоянного увеличения финансовых затрат на лечение этого серьезного осложнения. Своевременная диагностика инфекции протезированного сустава затруднена, так как симптомы могут быть различными, а диагностические тесты во многом неспецифичны [57]. Кроме того, надо учитывать, что в большинстве ЛПУ количество таких случаев крайне мало, и врачи не имеют опыта диагностики и лечения инфекции протезированного сустава. При этом поздняя диагностика парапротезной инфекции может привести к снижению функции сустава, увеличению объема инфицированных тканей. В итоге возникает потребность в более сложных хирургических вмешательствах, иногда с рецидивами инфекционного процесса,

проводящими к многократным ревизионным вмешательствам.

Цель данного обзора – ознакомить специалистов с современными принципами диагностики и рациональной антибактериальной терапии парапротезной инфекции.

Инфекция протезированных суставов делится на раннюю (развившуюся в течение 3 месяцев после установки эндопротеза), отсроченную (3–12 месяцев после установки) и позднюю (более чем 12 месяцев после имплантации). Ранняя и отсроченная инфекция, как правило, вызываются микроорганизмами, попавшими в рану во время хирургического вмешательства, в то время как позднее инфицирование оперированного сустава вызывается гематогенным путем.

Ранняя инфекция может протекать с системными и местными признаками острой инфекции – лихорадкой, лейкоцитозом, болью, гипертермией, отеком, гиперемией в области хирургического вмешательства. В случае отсутствия адекватного лечения инфекция может перейти в хроническое течение. Кроме того, возможно развитие бактериемии и сепсиса. Поздняя инфекция может манифестироваться появлением периодических болей в суставе. Иногда развитие болей в оперированном суставе сопровождается образованием свищевого хода и оттоком гнойного отделяемого, в таких случаях диагноз парапротезной инфекции не составляет затруднений. Поздняя инфекция, протекающая с признаками острого инфекционного процесса, может быть ассоциирована с системной воспалительной реакцией или сепсисом.

Рентгенологическое обследование может показывать расшатывание компонентов эндопротеза, однако, как правило, при отсутствии остеомиелита по одной рентгенологической картине очень затруднительно провести дифференциальную диагностику между инфекционным процессом и асептическим расшатыванием компонентов эндопротеза [49]. Признаки расшатывания на ранних сроках после эндопротезирования могут служить косвенным признаком инфекционной природы патологического процесса. За инфекционную этиологию патологического процесса свидетельствуют наличие лейкоцитоза, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), положительные культуры крови, аспирата из области установки эндопротеза, биоптатов окружающих эндопротез тканей, а также результаты гистологического исследования.

К основным факторам риска парапротезной инфекции в настоящее время относят предшествующие операции на суставах (эндопротезирование, артропластика и т.д.) [57], любые

инфекции области хирургического вмешательства в анамнезе, онкологические заболевания [15], старческий возраст, сахарный диабет, инфекционный артрит в анамнезе, ожирение или сниженное питание, заболевания кожи, ревматоидный артрит [55]. Развившаяся в раннем послеоперационном периоде поверхностная инфекция области хирургического вмешательства может быть индикатором последующего вовлечения имплантата в инфекционный процесс [15]. Частота вовлечения протезированного сустава в инфекционный процесс при бактериемии *S. aureus* может достигать 34% [37].

Этиология. Основными возбудителями инфекции костей и суставов, в том числе и протезированных, являются грамположительные бактерии. Штаммы стафилококков способны продуцировать значительное количество факторов вирулентности (поверхностные белки, способствующие колонизации тканей, полисахаридная капсула, белок А, каротиноиды, каталазу, токсины, экзотоксины и др.), большинство из которых встречается у *S. aureus* [8]. При условии целостности эпителиальных покровов иммунокомпетентный организм успешно противостоит развитию стафилококковых инфекций. Однако в условиях травмы, хирургического стресса на фоне тяжелой операции, к которым относят эндопротезирование суставов и реконструктивные операции на костях, особенно сопровождающиеся массивной кровопотерей, снижением иммунореактивности, условно-патогенные микроорганизмы проявляют свои вирулентные свойства и вызывают развитие гнойно-септических инфекций.

Стафилококки, особенно *S. aureus*, по данным зарубежных национальных исследований, выделяют в 37–67% случаев инфекционного артрита [12, 19, 25]. Коагулазонегативные стафилококки реже изолируют при инфекциях суставов – от 3% до 16% всех культур *Staphylococcus spp.* [12, 19]. Бактериологические исследования костных биоптатов при остеомиелитах в нескольких международных работах показали, что частота выделения *S. aureus* составила 38–67% случаев всех грамположительных культур, коагулазонегативных стафилококков – 5–15% [13, 26]. Как видно по представленным данным, частота выделения стафилококков при инфекционных артритах сопоставима с аналогичным показателем при остеомиелитах. По данным Health Protection Agency за период с 1997 по 2005 г., частота выделения *S. aureus* при развитии инфекции области хирургического вмешательства составила 41,4% после эндопротезирования тазобедренного сустава, 33,5% – после эндопротезирования коленного сустава, 53% – при

открытых переломах костей и 59,1% – при однополюсном эндопротезировании тазобедренного сустава после перелома шейки бедренной кости. Частота выделения коагулазонегативных стафилококков (КНС) – 15,1%, 20,7%, 7,5% и 6,3% – при указанных патологиях соответственно [52]. Наиболее часто из КНС при многих типах инфекций, включая остеомиелит и парапротезную инфекцию, встречается *S. epidermidis*, но могут быть и *S. simulans*, *S. hominis*, *S. capitis*, *S. caprae* и *S. lugdunensis* [27, 53]. Тем не менее факторами вирулентности, которые имеют данные микроорганизмы, являются капсульные и другие адгезины, обеспечивающие прикрепление микроорганизмов к белкам внеклеточного матрикса (фибриногену, фибронектину и др.). Отложение данных белков практически на всех имплантатах создает благоприятные условия для адгезии стафилококков и формирования биопленки на поверхности эндопротеза [28]. Микроорганизмы в составе биопленок обладают повышенной выживаемостью в присутствии антибиотиков как за счет снижения доступа препарата, так и перераспределения генов антибиотикорезистентности через внеклеточную ДНК и/или прямую передачу генов из клетки в клетку [10, 57]. По-видимому, именно это свойство приводит к тому, что санация гнойного очага при парапротезной инфекции без удаления компонентов эндопротеза, как правило, неэффективна даже на фоне этиотропной антибиотикотерапии (АБТ) и зачастую приводит в последующем к рецидиву гнойно-септического процесса.

Стрептококки и энтерококки встречаются в среднем в 10% случаев инфекции протезированных суставов. При этом надо отметить, что при развитии клинически выраженной инфекции энтерококки могут участвовать в ее начальной стадии в составе микробных ассоциаций, индуцируя воспалительную реакцию при синергидных взаимодействиях с другими микроорганизмами, в дальнейшем не влияя на течение процесса [8, 20].

Грамотрицательные микроорганизмы существенно реже вызывают развитие парапротезной инфекции. В 8–10% случаев возбудителями ИПС могут быть *E. coli*, *K. pneumonia*, *P. aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* [33, 34, 36].

Британские исследователи считают, что резистентные возбудители и полимикробная этиология характерны для инфекций, развивающихся в первые 3 месяца после установки эндопротеза [36]. По данным других авторов, ранние и отсроченные парапротезные инфекции вызываются преимущественно эпидермальными стафилококками и развиваются в результате

интра- и послеоперационной контаминации или вследствие контактного распространения с инфицированной кожи, подкожных тканей, мышц или послеоперационной гематомы [25], а позднее, обусловленные гематогенным путем диссеминации, вызываются *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, грамотрицательными аэробами и ассоциациями микроорганизмов [33].

Диагностика. Рутинные тесты могут помочь в диагностике инфекционного процесса: об этом свидетельствуют повышенный уровень СРБ и наличие лейкоцитоза. Но данные показатели, как правило, непоказательны в раннем послеоперационном периоде (около 2 недель после вмешательства). Ряд исследователей считают, что низкий уровень СРБ может помочь исключить диагноз инфекции. Так В. Fink с соавторами указывают, что при развитии поздней инфекции протезированных суставов уровень СРБ ниже 13,5 мг/л в 88,5% свидетельствует об отсутствии инфекционного процесса, а его превышение подтверждает наличие инфекции только в 59,2% случаев [22]. Однако надо учитывать, что нормальные показатели крови не исключают наличие инфекции, а отклонения в их уровне неспецифичны для парапротезной инфекции и могут быть проявлениями инфекционного процесса любой локализации или другого патологического процесса (к примеру, обострения ревматоидного артрита).

Использование рентгенографии при развитии ИПС в раннем послеоперационном периоде, как правило, диагностически незначимо, но может помочь исключить другие заболевания сустава. При хронической инфекции можно диагностировать зону костного рассасывания, однако разрежение костной ткани вокруг компонентов эндопротеза не является симптомом, специфичным для инфекции.

Ультразвуковое исследование может показать скопление жидкости в зоне установки эндопротеза, которую необходимо пунктировать или помочь выполнить прицельную биопсию тканей с последующим гистологическим и бактериологическим исследованиями.

Использование радионуклидной диагностики с использованием сульфата технеция 99 позволяет выявить скопление лейкоцитов с точностью 88–98%, однако этот метод требует специализированных условий, дорогостоящего оборудования и в настоящее время мало используется [38]. В то же время пункция и/или биопсия показывают наиболее успешные результаты в диагностике инфекций протезированного сустава.

При наличии признаков острой инфекции забор крови и аспирата из области хирургического вмешательства на микроскопию и бактериоло-

гическое исследование должен быть выполнен до назначения антибактериальной терапии. При наличии признаков генерализации инфекции эмпирическую антибактериальную терапию следует назначать незамедлительно после взятия биоматериала материала с дальнейшей коррекцией после получения результатов посева.

При хронической инфекции пункцию лучше проводить под местной анестезией и контролем ультразвука. Чувствительность данного метода, по данным литературы, широко варьирует от 12 до 100%. Некоторые исследователи рекомендуют выполнение перипротезной биопсии под флюороскопическим контролем, что позволяет при хронических инфекциях увеличить вероятность забора биоптата из области с самой высокой плотностью микроорганизмов (граница кости и цемента или кости и протеза) [22]. Выполненные артроскопически биопсии синовиальной оболочки из нескольких локализаций могут помочь в диагностике перипротезной инфекции после эндопротезирования коленного сустава. В случае необходимости ревизионной операции и подозрения на инфекцию дооперационная идентификация этиологически значимых микроорганизмов позволяет установить диагноз парапротезной инфекции, определить дальнейшую тактику ведения больного, добавить в костный цемент антибактериальный препарат с нужной активностью.

Если пациент в течение 3 месяцев до операции получал антибактериальную терапию, то высока вероятность отсутствия роста микроорганизмов в аспирате, биоптате и/или интраоперационном материале. Для улучшения диагностики при отсутствии признаков генерализации инфекционного процесса необходимо избегать назначения антибактериальной терапии до окончания бактериологического исследования. Нет точных рекомендаций по срокам отмены антибиотиков и забора биоматериала для микробиологического исследования для диагностики парапротезной инфекции, обычно он составляет 10–14 суток [15], минимальный период от отмены до взятия биоматериала составляет 48 часов [16].

Диагноз инфекции окончательно устанавливается в результате комбинации клинических признаков, результатов гистологического и/или микробиологического исследования интраоперационных биоптатов. Во время ревизионной операции тканевые биоптаты необходимо брать из нескольких локализаций. Рост одного штамма микроорганизма из трех и более локализаций с высокой корреляцией связан с развитием инфекции [14]. Специалисты рекомендуют брать пять различных образцов тканей, исполь-

зуя отдельные инструменты, чтобы уменьшить возможность ложно-положительного результата из-за перекрестной контаминации [39].

Как правило, рост штамма возбудителя парапротезной инфекции наблюдается в течение 5 суток, однако для ряда микроорганизмов требуется более длительная инкубация (*Propionibacterium spp.* и *Corynebacterium spp.*). Ряд исследователей считают, что в течение первой недели выделяются только 73,6% возбудителей, остальные могут прорасти лишь на второй неделе инкубации [47]. Ультразвуковая обработка удаленных имплантатов за счет разрушения микробных биопленок может увеличивать частоту выделения микроорганизмов при парапротезной инфекции, особенно у пациентов, которые недавно получали антибактериальную терапию. Данный метод по чувствительности сопоставим с бактериологическим исследованием большого количества тканевых биоптатов [50].

Возможно проведение идентификации возбудителей ИПС методами ПЦР-анализа, однако до настоящего времени они не продемонстрировали существенного преимущества перед культуральными методами исследования [21].

Таким образом, помимо клинических признаков острого инфекционно-воспалительного процесса можно выделить основные критерии, позволяющие заподозрить или диагностировать парапротезную инфекцию:

- разрежение костной ткани вокруг компонентов эндопротеза в ранние сроки после эндопротезирования;
- повышение уровня С-реактивного белка, СОЭ, лейкоцитоз при отсутствии других воспалительных заболеваний;
- выраженный цитоз, повышенное количество нейтрофилов при микроскопии аспирата, полученного под контролем ультразвука из области установки эндопротеза;
- выделение микробных изолятов из аспирата и тканевых биоптатов, забранных из нескольких локализаций с самой высокой плотностью микроорганизмов (граница кости и цемента или кости и протеза);
- признаки гнойного воспаления при гистологическом исследовании тканевых биоптатов;
- для раннего выявления инфицирования при ревизионном эндопротезировании представляется перспективным использование ультразвуковой обработки удаленных компонентов эндопротеза для разрушения микробных пленок с последующим бактериологическим исследованием полученного осадка.

Лечение. Наибольший эффект в лечении парапротезной инфекции наблюдается при комбинации хирургического вмешательства с эти-

отропной антибактериальной терапией. Однако в зависимости от состояния пациента, сопутствующей патологии, длительности и тяжести инфекционного процесса могут быть различные варианты: длительный курс антибактериальной терапии без хирургической санации, санация гнойного очага с сохранением эндопротеза на фоне АБТ (в основном при ранней инфекции протезированного сустава), одноэтапное ревизионное эндопротезирование или двухэтапное хирургическое вмешательство с удалением эндопротеза, установкой антимикробного спейсера и последующей заменой эндопротеза на фоне системной АБТ, в некоторых случаях выполняется ампутация конечности [57].

В настоящее время активно используют местную антибактериальную терапию, добавляя антибиотики в костный цемент при установке спейсера или фиксации компонентов эндопротеза [55, 57]. Для этой цели применяют аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин) и гликопептиды (ванкомицин). Надо отметить, что данные препараты, по-видимому, не являются оптимальными антимикробными препаратами для лечения парапротезной инфекции. Ванкомицин, несмотря на то, что спектр его действия составляет грамположительная микрофлора, значительно уступает β -лактамам антибиотикам в активности против метициллиночувствительных стафилококков и ампициллиночувствительных энтерококков, которые, как было показано выше, играют основную роль в этиологии парапротезной инфекции. В свою очередь, с позиций рациональной антибактериальной терапии, аминогликозиды не являются препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных грамположительной микрофлорой, из-за их невысокой антистафилококковой активности, а энтерококки входят в спектр действия только гентамицина.

Таким образом, наряду с качеством санации гнойного очага, длительная этиотропная системная АБТ является одной из важных составляющих успеха в лечении парапротезной инфекции.

К основным свойствам «идеального» антибиотика для лечения парапротезной инфекции, помимо его эффективности в отношении возбудителя у конкретного пациента, можно отнести его бактерицидное действие, создание высоких концентраций в кости и мягких тканях, высокий профиль безопасности, возможность длительной пероральной терапии. Однако в настоящее время для большинства из указанных параметров отсутствуют не только доказательная база по клиническому применению при парапротезной инфекции, но и экспериментальные работы [23].

Оптимальным вариантом при планировании АБТ является выбор препарата или их комбинации, которая перекрывает весь спектр возможных возбудителей. Как было показано выше, наиболее частыми этиологическими агентами инфекции области хирургического вмешательства в травматологии и ортопедии являются грамположительные микроорганизмы (стафилококки и энтерококки). При этом антибактериальная терапия наиболее эффективна только в сочетании с хирургическим лечением, т.к. наличие имплантата на фоне развивающегося гнойно-септического процесса является дополнительным фактором риска как генерализации, так и хронизации инфекции [5].

Известно, что среди всех групп антибиотиков в большинстве случаев β -лактамы составляют основу терапии стафилококковых инфекций, при этом аминопенициллины, цефалоспорины I-II поколения и карбапенемы обладают практически такой же антистафилококковой активностью, как и пенициллин. Развитие устойчивости стафилококков к β -лактамам АБП связано либо с продукцией β -лактамаз, либо с наличием дополнительного пенициллино-связывающего белка – ПСБ2а [1, 24].

При назначении антибиотикотерапии необходимо учитывать наличие перекрестной резистентности. К примеру, штаммы стафилококков, резистентные к бензилпенициллину, устойчивы и к действию амино-, карбокси- и уреидопенициллинов. Стафилококковые β -лактамазы эффективно подавляются ингибиторами (клавуланатом, сульбактамом), в связи с чем амоксициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат могут использоваться для лечения инфекции, вызванной грамположительными продуцентами β -лактамаз. Остальные β -лактамы с потенциальной антистафилококковой активностью (цефалоспорины I, II и IV поколений и карбапенемы) сохраняют активность в отношении β -лактамазпродуцирующих штаммов.

Штаммы *Staphylococcus spp.*, обладающие ПСБ2а, клинически устойчивы ко всем β -лактамам антибактериальным препаратам. Маркером наличия ПСБ2а является устойчивость к оксациллину и метициллину. Метициллин в настоящее время в клинической практике и в лабораторной диагностике не применяется, его вытеснил оксациллин. Однако термин «оксациллинорезистентность» является полным синонимом термина «метициллинорезистентность». Распространенность штаммов MRSA в России высока. По данным многоцентрового исследования «StEnt», устойчивость к метициллину выявлена в 33,6% слу-

чаев [9], при этом частота выделения MRSA варьировала от 0 до 89,5%, преобладая в ожоговых (78,4%), травматолого-ортопедических (41,6%) и реанимационных (41,3%) отделениях. Распространенность резистентных к оксацилину возбудителей парапротезной инфекции составляет, по нашим данным, 28,9% и 38,3% для *S. aureus* и *S. epidermidis* [2]. Таким образом, выделение метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* из гнойного очага при парапротезной инфекции является неблагоприятным прогностическим признаком для эффективности антибактериальной терапии, так как длительное введение ванкомицина или прием линезолида в амбулаторных условиях представляется крайне затруднительным. Сохранившие активность рифампицин и фузидиевую кислоту для достижения хорошего антистафилококкового эффекта необходимо сочетать с β -лактамами или фторхинолонами [54]. При этом большинство исследователей рекомендуют широкое использование рифампицина в составе комбинированной терапии парапротезных инфекций [58] стафилококковой этиологии.

Применение гентамицина, ципрофлоксацина, эритромицина, линкомицина для лечения стафилококковых инфекций существенно ограничивается тем, что, во-первых, все перечисленные препараты уступают β -лактамам в антистафилококковой активности, а, во-вторых, отмечается крайне высокая частота перекрестной резистентности к ним у метициллинорезистентных штаммов.

В течение длительного времени препаратом выбора для лечения инфекций, вызываемых MRSA, MRSE, а также энтерококками, устойчивыми к β -лактамам и аминогликозидам, считался ванкомицин. Несмотря на то, что ванкомицин применяется в медицинской практике с начала 1950-х годов, первое сообщение об устойчивости энтерококков к этому антибиотику появились только в конце 1980-х годов (ванкомицинорезистентный энтерококк – VRE). Наиболее широкое распространение VRE получили в Северной Америке, что во многом объяснялось неоправданно широким профилактическим применением ванкомицина в отделениях интенсивной терапии. Для России устойчивость энтерококков к гликопептидам в настоящее время не является серьезной проблемой (обнаруживаются лишь единичные штаммы). Впервые устойчивость стафилококков к гликопептидам была описана у коагулазонегативных стафилококков. У штаммов *S. haemolyticus* устойчивость к гликопептидам распространена в большей мере, чем среди штаммов *S. epidermidis*. В 1996 г. в Японии были

выделены штаммы *S. aureus* [29] со сниженной чувствительностью к ванкомицину, в последующие годы подобные штаммы были выделены и в других географических регионах. МПК ванкомицина в отношении таких штаммов колеблется в пределах 8,0–16,0 мкг/мл (*S. aureus* с промежуточной чувствительностью к ванкомицину или гликопептидам – VISA или GISA). В 2002 г. с небольшим интервалом появились два сообщения из США о выделении в различных географических регионах (Пенсильвания и Мичиган) штаммов *S. aureus* с высоким уровнем устойчивости к ванкомицину [17, 18].

В последнее время многие авторы отмечают снижение эффективности ванкомицина при антибактериальной терапии инфекций, вызванных метициллинорезистентными стафилококками, чувствительными к ванкомицину [30, 48]. Одним из признаков возможного снижения эффективности данного гликопептида является повышение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для ванкомицина у стафилококков. P. Moise-Broder с соавторами показали, что при лечении тяжелых инфекций, вызванных MRSA с МИК к ванкомицину 0,5 $\mu\text{г}/\text{мл}$ эффективность ванкомицина была 52,4%, при МИК = 1 $\mu\text{г}/\text{мл}$ данный показатель составил 29%, а при МИК=2 $\mu\text{г}/\text{мл}$ ванкомицин был эффективен только в 8% случаев [35]. В настоящее время при лечении MRSA инфекций для преодоления сложившейся ситуации рекомендуют рассчитывать дозу ванкомицина в зависимости от массы тела пациента: 15–20 мг/кг веса 2–3 раза в сутки, при ожирении с индексом массы тела > 30 $\text{кг}/\text{м}^2$ – 30 мг/кг в сутки. При этом необходимо проводить мониторинг остаточной концентрации ванкомицина в крови для предупреждения нефротоксичности [32, 46].

Кроме того, возможно расширение спектра antimicrobных препаратов с антистафилококковой активностью для комбинированной этиотропной терапии парапротезной инфекции за счет моксифлоксацина, ко-тримоксазола, фосфомицина, доксициклина при подтвержденной чувствительности к ним выделенных возбудителей.

По данным литературы, только 5–10% случаев парапротезных инфекций имеют энтерококковую этиологию [2, 57]. При этом в большинстве случаев данные микроорганизмы входят в состав микробных ассоциаций [2], что подтверждает данные 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

вливая на течение процесса [8, 20]. Таким образом, по-видимому, нецелесообразно говорить об эмпирической терапии энтерококковых инфекций после эндопротезирования крупных суставов, а при установленном участии штаммов *Enterococcus spp.* антибактериальная терапия должна быть этиотропной.

Одним из наиболее активных антибиотиков в отношении энтерококков до настоящего времени остается ванкомицин. Другими препаратами, обладающими антиэнтерококковой активностью, являются имипенем/циластатин, ампициллин/сульбактам, цiproфлоксацин, гентамицин и ампициллин. Однако все перечисленные препараты оказывают в отношении энтерококков только бактериостатическое действие. Необходимость в назначении схем АБТ, оказывающих бактерицидное действие в клинике травматологии и ортопедии возникает при развитии инфекции на фоне нейтропении или при невозможности удаления эндопротеза. Наиболее выраженный бактерицидный эффект можно получить при комбинированной терапии β -лактамами или ванкомицином в сочетании с аминогликозидом (гентамицином). Однако надо учитывать, что последнее сочетание обладает крайне высокой нефротоксичностью, и при необходимости его применения требуется регулярный контроль клиренса креатинина у пациента, чтобы не допустить развитие острой почечной недостаточности.

В настоящее время в ряде исследований показан хороший эффект линезолида при лечении инфекции костей и суставов [43, 44], в связи с чем его можно рассматривать как препарат резерва для терапии рецидивирующих глубоких инфекций области хирургического вмешательства после эндопротезирования крупных суставов, вызванных полирезистентными грамположительными микроорганизмами. Только у единичных клинических штаммов энтерококков выявлена устойчивость к этому единственному представителю класса оксазолидинонов. Однако надо учитывать, что рекомендуемая продолжительность приема линезолида (28 суток) является недостаточной для терапии парапротезной инфекции.

В 2010 г. в РФ был зарегистрирован новый антибактериальный препарат – даптомицин, являющийся циклическим липопептидом природного происхождения, активным только в отношении грамположительных бактерий. Несмотря на то, что в настоящее время зарегистрированы показания к применению даптомицина при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей у взрослых, бактериемия, вызванная *S. aureus*, включая установленный или

предполагаемый инфекционный эндокардит у взрослых, уже накоплен достаточно большой положительный опыт его применения в лечении костей и суставов. В настоящее время показано, что даптомицин в дозе 6 мг/кг веса пациента за счет своих фармакокинетических и фармакодинамических показателей эффективен в терапии инфекции диабетической стопы и остеомиелита, вызванных MRSA или ванкомицин-резистентными энтерококками [45, 51]. В ряде экспериментальных работ показано его воздействие на микробные биопленки, образованные ванкомицин-резистентными штаммами *E. fecium* [42] и *S. aureus* [41] при катетер-ассоциированных инфекциях.

Еще одним новым антибактериальным препаратом, обладающим активностью в отношении метициллинорезистентных штаммов стафилококков и резистентных к ванкомицину штаммов энтерококков, является тигециклин. Данный препарат является первым в группе глицилциклинов. Помимо активности против грамположительных микроорганизмов, он эффективен в отношении грамотрицательной микрофлоры. Однако данный препарат в настоящее время зарегистрирован для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей и осложненных абдоминальных инфекций. Исследований по эффективности тигециклина при лечении остеомиелита или парапротезной инфекции в клинике на данный момент времени не проводилось. В эксперименте по лечению остеомиелита у кроликов комбинированная терапия тигециклином в сочетании с пероральным приемом рифампицина в течение 28 суток привела к 100% эрадикации возбудителя [56].

Резистентность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* широко варьирует не только между отдельными стационарами, но и различными отделениями, во многом являясь отражением политики назначения антимикробных препаратов. Наибольшую проблему при выборе антибактериального препарата для лечения парапротезной инфекции, вызванной штаммами *Enterobacteriaceae spp.* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. mirabilis* и др.) представляют плазмидные β -лактамазы (класс А) широкого и расширенного спектра. Продукция β -лактамаз широкого спектра приводит к разрушению пенициллинов и цефалоспоринов I поколения, а β -лактамазы расширенного спектра разрушают также и цефалоспорины II–IV поколений. Эффективными против них остаются карбапенемы и в ряде случаев – ингибитор-защищенные антибиотики. В отдельных стационарах России частота распространенности БЛРС среди клебсиелл достигает 90% [4]. При отсут-

ствии данного типа резистентности высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, как правило, обладают ингибитор-защищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим), фторхинолоны, аминогликозиды [23]. Однако исследования показывают, что в процессе антибактериальной терапии инфекций, вызванных микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, цефалоспорины III поколения в 20% случаев формируется устойчивость к этим препаратам в результате гиперпродукции хромосомных β -лактамаз класса C. Аналогичная ситуация наблюдается и в отношении группы фторхинолонов. В таких случаях сохраняют эффективность ингибитор-защищенные пенициллины и цефалоспорины (пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам), цефалоспорины IV поколения (цефепим) и карбапенемы [11].

Уровень приобретенной резистентности грамотрицательных микроорганизмов к аминогликозидам значительно варьирует в различных регионах и стационарах. Известно несколько фенотипов устойчивости. Некоторые штаммы грамотрицательных бактерий, резистентных к гентамицину и тобрамицину, могут сохранять чувствительность к нетилмицину и амикацину; ряд штаммов, устойчивых к нетилмицину, будут чувствительны к амикацину. В то же время штаммы бактерий, резистентные к амикацину, будут нечувствительны и к другим аминогликозидам [6]. Кроме того, установлено, что большинство штаммов, устойчивых к цефалоспорином III поколения, обладают перекрестной резистентностью к гентамицину и тобрамицину, но могут сохранять чувствительность к амикацину. В России в настоящее время отмечается высокий уровень устойчивости к гентамицину и тобрамицину клинических штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных от больных в ОРИТ. В то же время уровень резистентности возбудителей инфекций в этих отделениях к амикацину ниже, несмотря на рост устойчивости к этому препарату в последние годы [4, 6, 7].

К препаратам с антисинегнойной активностью, которые можно использовать для лечения парапротезной инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, в настоящее время относят цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы, аминогликозиды (амикацин, тобрамицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), азтреонам.

Обобщая вышеизложенное, можно выделить основные принципы выбора антимикробного препарата в зависимости от этиологии парапротезной инфекции:

- при выделении штаммов метициллиночувствительных стафилококков – β -лактамы антибиотика (цефалоспорины 1–2 поколения, оксациллин, аминопенициллины, в том числе ингибитор-защищенные) в сочетании с рифампицином, ко-тримоксазолом или доксициклином, в случае непереносимости β -лактамов возможно назначение фторхинолонов;

- при выделении штаммов ампициллиночувствительных энтерококков – аминопенициллины, в том числе ингибитор-защищенные;

- при выделении штаммов MRSA, MRSE, ампициллинорезистентных энтерококков – ванкомицин, линезолид, фторхинолоны (при наличии бактериологически подтвержденной чувствительности) в комбинации с рифампицином, ко-тримоксазолом или доксициклином;

- при выделении грамотрицательных возбудителей выбор препарата должен быть основан на данных антибиотикограммы или результатах локального микробиологического мониторинга из-за высокого уровня резистентности среди данных микроорганизмов;

- в случае тяжелого течения инфекции и необходимости срочного назначения эмпирической терапии необходимо использование комбинации ванкомицина или линезолида в сочетании с цефоперазоном/сульбактамом или карбапенемами до установления возбудителя с последующей коррекцией АБТ.

К сожалению, до настоящего времени нерешенной остается проблема повышения активности антибактериальной терапии за счет воздействия на стафилококковые микробные биопленки, что особенно актуально для лечения парапротезной инфекции, когда нет возможности убрать инородное тело из организма. Использование новых антибиотиков (даптомицин, тигециклин), комбинации ванкомицина или линезолида с рифампицином или разработка новых способов разрушения биопленок – эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, диагностика и лечение парапротезной инфекции является мультидисциплинарной проблемой и требует участия ортопедов, микробиологов, клинических фармакологов. В данной области медицины крайне важное значение имеет взаимодействие между данными специалистами в преаналитическом, аналитическом и постаналитическом периодах диагностики и лечения инфекции. От правильного взятия материала для бактериологической диагностики (необходимое количество и объем образцов тканей, правильность их забора, транспортировки) во многом зависит не только скорость выделения патогена и точность его идентификации, но и эффективность проводи-

мого лечения в целом, так как неправильный выбор антимикробного препарата может привести к рецидиву инфекционного процесса даже при качественно выполненной санации гнойного очага и удалении компонентов эндопротеза. В то же время при тяжелом состоянии больного или отрицательных результатах бактериологических исследований эффективность эмпирической антибактериальной терапии можно повысить только методами постоянного мониторинга ведущих возбудителей парапротезной инфекции в стационаре и чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам и контролем общего потребления антимикробных средств в стационаре.

Литература

1. Белобородов, В.Б. Актуальные вопросы антимикробной терапии хирургических инфекций / В.Б. Белобородов // Инфекции в хирургии. — 2003. — № 1. — С. 28–30.
2. Божкова, С.А. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность ведущих возбудителей парапротезной инфекции в стационаре травматолого-ортопедического профиля / С.А. Божкова, Т.М. Петрова, Н.Э. Мирзоев // Рациональная фармакотерапия и клиническая фармакология : сб. науч. матер. V Конгресса. — СПб., 2010. — С. 49–52.
3. Пичхадзе, И.М. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава / И.М. Пичхадзе [и др.] // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2009. — № 3. — С. 45–50.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — Смоленск : МАКМАХ, 2007. — 464 с.
5. Рак, А.В. Хирургические инфекции опорно-двигательного аппарата. Остеомиелиты / А.В. Рак // Хирургические инфекции : практ. руководство / под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда, С.А. Шляпникова. — М., 2006. — С. 635–678.
6. Решедько, Г.К. Механизмы резистентности к аминогликозидам у нозокомиальных грамотрицательных бактерий в России: результаты многоцентрового исследования / Г.К. Решедько // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — № 3. — С. 111–125.
7. Сидоренко, С.В. Инфекции в интенсивной терапии / С.В. Сидоренко, С.В. Яковлев. — М. : Бионика, 2003. — 208 с.
8. Сидоренко, С.В. Микробиологические аспекты хирургических инфекций. / С.В. Сидоренко // Инфекции в хирургии. — 2003. — № 1. — С. 22–27.
9. Страчунский, Л.С. Сравнительная активность антибактериальных препаратов, входящих в лекарственные формы для местного применения в отношении *Staphylococcus aureus*: результаты российского многоцентрового исследования / Л.С. Страчунский [и др.] // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — Т.4, № 2. — С. 157–163.
10. Тец, В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов / В.В. Тец. — СПб. : КЛЕ-Т, 2006. — 128 с.
11. Шагинян, И.А. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемические особенности / И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 3. — С. 271–285.
12. Al Arfaj, A.S. A prospective study of the incidence and characteristics of septic arthritis in a teaching hospital in Riyadh, Saudi Arabia / A.S. Al Arfaj // Clin. Rheumatol. — 2008 — Vol.27. — P. 1403–1410.
13. Arnold, S.R. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / S.R. Arnold [et al.] // J. Pediatr. Orthop. — 2006. — Vol.26. — P. 703–708.
14. Atkins, B. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty / B. Atkins [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 1998. — Vol. 36. — P. 2932–2939.
15. Berbari, E. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study / E. Berbari [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol.27, N 5. — P. 1247–1254.
16. Byren, I. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with "DAIR" (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome / I. Byren [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. — 2009. — Vol. 63, N 3. — P. 1264–1271.
17. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin. — United States, 2002. MMWR. — 2002. — N 51. — P. 565–567.
18. CDC. *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin. — United States, 2002. MMWR. — 2002. — N 51. — P. 902–903.
19. Dubost, J.J. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period / J.J. Dubost [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol.61, N 3. — P. 267–269.
20. Eaton, T.J. Molecular screening of *Enterococcus* virulence determinants and potential for genetic exchange between food and medical isolates / T.J. Eaton, M.J. Gasson // Appl. Environ. Microbiol. — 2001. — Vol.67, N 4. — P. 1628–1635.
21. Fenollar, F. Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections / F. Fenollar [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2006. — Vol. 44. — P. 1018–1028.
22. Fink, B. The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements / B. Fink [et al.] // J. Bone Joint Surg. — 2008. — Vol. 90-B. — P.874–878.
23. Geipel, U. Pathogenic organisms in hip joint infections / U. Geipel // Int. J. Med. Sci. — 2009. — Vol. 6, N 5. — P. 234–240.
24. Gold, H.S. Antimicrobial-drug resistance / H.S. Gold, R.C. Moellering // N. Engl. J. Med. — 1996. — N 335. — P. 1445–1453.
25. Goldenberg, D.L. Septic arthritis / D.L. Goldenberg // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 197–202.

26. Grammatico, L. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002–2008 / L. Grammatico [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2008. – Vol. 136. – P. 653–660.
27. Greig, J.M. Staphylococcus lugdunensis vertebral osteomyelitis / J.M. Greig, M.J. Wood // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – Vol. 9, N 11. – P. 1139–1141.
28. Gristina, A. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface / A. Gristina, P. Naylor, Q. Myrvik // *Med. Prog. Technol.* – 1988. – Vol. 14. – P. 205–224.
29. Hiramatsu, K. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinical strain with reduced vancomycin susceptibility / K. Hiramatsu, H. Hanaki, T. Ino // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1997. – Vol. 40, N 1. – P. 135–136.
30. Howden, B.P. Reduced vancomycin susceptibility in staphylococcus aureus, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications / B.P. Howden [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 3, N 1. – P. 99–139.
31. Lee, K. Current state and future of joint replacements in the hip and knee / K. Lee, S.B. Goodman // *Expert. Rev. Med. Devices.* – 2008. – Vol. 5. – P. 383–393.
32. Liu, C. Clinical practice guidelines by The Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children / C. Liu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, N 1. – P. 1–38.
33. Marculescu, C.E. Polymicrobial prosthetic joint infections / C.E. Marculescu, J.R. Cantey // *Clin. Orthop.* – 2008. – N 466. – P. 1397–1404.
34. Martínez-Pastor, J.C. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis / J.C. Martínez-Pastor [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53, N 11. – P. 4772–4777.
35. Moise-Broder, P. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant Staphylococcus aureus is predictive of failure of vancomycin therapy / P. Moise-Broder [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38, N 12. – P. 1700–1705.
36. Moran, E. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention / E. Moran [et al.] // *J. Infect.* – 2007. – Vol. 55, N 1. – P. 1–7.
37. Murdoch, D.R. Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia / D.R. Murdoch [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32. – P. 647–649.
38. Palestro, C.J. Combined labeled leukocyte and technetium 99m sulfur colloid bone marrow imaging for diagnosing musculoskeletal infection / C.J. Palestro [et al.] // *Radiographics.* – 2006. – Vol. 26. – P. 859–870.
39. Pandey, R. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service / R. Pandey, A. Berendt, N. Athanasou // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* – 2000. – Vol. 120. – P. 570–574.
40. Phillips, C.B. Incidence rates of dislocation, pulmonary embolism and deep infection during the first six months after elective total hip replacement / C.B. Phillips [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2003. – Vol. 85-A, N 1. – P. 20–26.
41. Raad, I. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant Staphylococcus bacteremic isolates embedded in biofilm / I. Raad [et al.] // *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 51, N 5. – P. 1656–1660.
42. Raad, I. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium: catheter colonization, esp gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm / I. Raad [et al.] // *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* – 2005. – Vol. 49, N 12. – P. 5046–5050.
43. Rao, N. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid / N. Rao, B.H. Ziran, R.A. Hall, E.R. Santa // *Clin. Orthop.* – 2004. – N 427. – P. 67–71.
44. Rayner, C.R. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience / C.R. Rayner [et al.] // *Infection.* – 2004. – N 32. – P. 8–14.
45. Rice, D. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature / D. A. K. Rice, L. Mendez-Vigo // *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* – 2009. – Vol. 129. – P. 1495–1504.
46. Rybak, M. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists / M. Rybak [et al.] // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2009. – Vol. 66. – P. 82–98.
47. Schäfer, P. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy / P. Schäfer [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1403–1409.
48. Skoulas, G. Adaptation of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in the face of vancomycin therapy / G. Skoulas, R.C.Jr. Moellering, G.M. Eliopoulos // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42, Suppl. 1. – S. 40–50.
49. Trampuz, A. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment / A. Trampuz, W. Zimmerli // *Swiss. Med. Wkly.* – 2005. – Vol. 135. – P. 243–251.
50. Trampuz, A. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection / A. Trampuz [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 654–663.
51. Traunmüller, F. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections / F. Traunmüller [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65, N 6. – P. 1252–1257.
52. U.K. Health Protection Agency, 2008. Surgical Site Infection – National aggregated data on Surgical Site Infections for hospitals that have participated in Surgical Site Infection Surveillance Scheme (SSISS) between October 1997 and December 2005. – <http://www.hpa.org.uk/HPA/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/120211553626/>.
53. Vallianou, N. Vertebral osteomyelitis and native valve endocarditis due to Staphylococcus simulans: a case report / N. Vallianou [et al.] // *J. Med. Case Reports.* – 2008. – N 2. – P. 183.
54. Widmer, A.F. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations

- / A.F. Widmer, A. Gaechter, P.E. Ochsner, W. Zimmerli // Clin. Infect. Dis. – 1992. – Vol. 14, N 6. – P. 1251–1253.
55. Wilson, M. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty seven cases / M. Wilson, K. Kelley, T. Thornhill // J. Bone Joint Surg. – 1990. – Vol.72-A. – P. 878–883.
56. Yin, L.Y. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin with and without rifampicin, in the treatment of methicillin resistant Staphylococcus aureus experimental osteomyelitis in a rabbit model / L.Y. Yin [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 55. – P. 995–1002.
57. Zimmerli, W. Infection and musculoskeletal conditions: prosthetic joint-associated infections / W. Zimmerli // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 20. – P.1045–1063.
58. Zimmerli, W. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group / W. Zimmerli, A.F. Widmer, M. Blatter // JAMA. – 1998. – Vol. 279. – P. 1537–1541.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Божкова Светлана Анатольевна – к.м.н. заведующая отделением клинической фармакологии
E-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru.

**18–19 ноября 2011 г. в Санкт-Петербурге состоится всероссийская научно-практическая конференция с международным участием
«Основные проблемы эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов».**

Основные вопросы:

- Эпидемиология, глобальные результаты эндопротезирования и ожидания пациентов.
- Всегда ли необходима замена сустава?
- Трибология – ключ к успеху?
- Эндопротезирование при диспластическом коксартрозе.
- Какие случаи вызывают трудности у хирургов.
- Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава: что нового?
- Проблемы эндопротезирования коленного сустава: сложные случаи, ошибки, осложнения.

Место проведения конференции:

Санкт-Петербург, Московский пр., 97А, отель «Холидей ИНН Московские Ворота» – ст. метро «Московские Ворота».

Начало конференции 18 ноября 2011 года в 9.00, начало регистрации участников в 8.00.

Организатор – Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена.

По вопросам научной программы обращаться в научную часть ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена», Шубняков Игорь Иванович, Вишнева Марина Геннадиевна, тел. (812) **670-89-05**.

Информация также будет размещена на сайте института: **www.rniito.org**