

Септический артрит у взрослых

О.В. Теплякова^{1,2}, В.А. Руднов^{1,2}, Г.И. Шлыкова², Т.Г. Доценко²

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² МО «Новая больница», Екатеринбург, Россия

Септический артрит является неотложной клинической ситуацией: деструктивные изменения в суставе происходят быстро и приводят к значительной функциональной недостаточности и смерти. Риск септических артритов существенно возрастает у пациентов с преморбидными поражениями суставов (особенно ревматоидным артритом), а также после эндопротезирования суставов. Постановка точного диагноза затруднена и часто отсрочена, особенно у пациентов с сопутствующими воспалительными заболеваниями суставов. В обзоре приведе-

ны данные по эпидемиологии, факторам риска, алгоритмам диагностики септического артрита, выделены ведущие возбудители заболевания в зависимости от клинических групп и географических регионов, рассмотрены проблемы оптимальной эмпирической антибиотикотерапии и обсуждены вопросы антибиотикопрофилактики септического артрита у взрослых.

Ключевые слова: септический артрит, диагностика, артрит протезированных суставов, антибиотикотерапия, антибиотикопрофилактика.

Septic Arthritis in Adults

O.V. Teplyakova^{1,2}, V.A. Rudnov^{1,2}, G.I. Shlykova², T.G. Dotsenko²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² «The New Hospital», Ekaterinburg, Russia

Septic arthritis is a rheumatologic emergency as joint destruction occurs rapidly and can lead to significant morbidity and mortality. The risk of septic arthritis significantly increased in patients with premorbid affected joints (especially with rheumatoid arthritis), and also after arthroplasty. Accurate diagnosis can be particularly challenging and is often delayed especially in patients with underlying inflammatory joint disease. This review pres-

ents the data on epidemiology, the risk factors and diagnostic algorithms for septic arthritis; outlines the leading causative agents of disease depending on the clinical groups and geographical areas; considers the optimal empirical antibiotic therapy and discusses the prophylaxis of septic arthritis in adults.

Key words: septic arthritis, diagnosis, prosthetic joint arthritis, antimicrobial therapy, antibiotic prophylaxis.

Контактный адрес:

Ольга Вячеславовна Теплякова

Эл. почта: oteplyakova@e1.ru

Септический артрит (СА) является неотложной клинической ситуацией, характеризующейся проникновением в суставное пространство различных микроорганизмов, наиболее часто — бактерий. Репликация микроорганизмов с последующим развитием воспалительного процесса может привести к быстрой деструкции сустава. Ошибки в ранней диагностике и лечении СА являются причиной не только развития выраженной функциональной недостаточности сустава, но и значительного роста летальных исходов.

Эпидемиология и группы риска септических артритов

Эпидемиологические данные о частоте развития СА недостаточны. По данным ряда наблюдательных исследований ежегодно диагностируется 1,6–7,1 случаев на 100 тыс. человеко-лет [1–4]. Однако предполагается, что официально регистрируется только до 35% случаев СА [2], т. е. истинная частота их может быть выше в 2,6 раза. Результаты исследований последних лет показали существенный рост заболеваемости СА: в 2,5 раза за прошедшие 10 лет [3], что связано с процессом естественного старения человечества, накопленной заболеваемостью (известно, что ряд патологических состояний предрасполагает к развитию инфекционного поражения суставов), внутривенным использованием наркотических средств, а также с ятрогенным вмешательством, сопровождающимся доступом в полость сустава.

Ведущей группой риска развития СА у взрослых являются пациенты с предшествующей патологией суставов (на их долю приходится до 47% случаев СА), в частности страдающие *ревматоидным артритом* (РА). Первое сообщение об ассоциации РА с высоким риском развития инфекционного поражения суставов относится к 1958 г. [5]. Показатель заболеваемости септическим артритом составляет до 40–180 случаев на 100 тыс. человеко-лет среди пациентов с РА. Это может быть обусловлено несколькими причинами. Наличие первоначального повреждения суставов у пациентов с РА предрасполагает к бактериальной колонизации за счет неполноценного фагоцитоза и дефицита экспрессии С'З компонента комплемента на полиморфонуклерных клетках [6–12]. Кроме того, в субсиновиальном пространстве происходят процессы неоваскуляризации. Не исключено, что бактериальная окклюзия сосудов приводит к ишемическим изменениям субхондральной кости и распространению инфекционного процесса субсиновиально по направлению к подлежащей кости [11].

Высказывается мнение о возможности негативного влияния терапии иммуносупрессивными агентами, включая глюкокортикоидную терапию, на риск развития СА за счет снижения активности иммунной системы, необходимой для защиты от патогенных микроорганизмов [6–9]. Проведенная оценка влияния современной иммуносупрессивной терапии при РА действительно продемонстрировала увеличение риска развития СА у пациентов, получающих сульфасалазин: *отношение шансов* (ОШ) составило 1,74 (1,04–2,91), и *противоревматические препараты, модифицирующие течение заболевания* (DMARDs) ОШ=2,5 (1,64–3,81) [9]. Однако ограничение данного исследования связано с ретроспективным характером анализа, несопоставимыми по течению РА группами больных и связанным с этим выбором лекарственной терапии. В связи с этим авторы признают, что дальнейший анализ результатов может показать отсутствие значимых различий в риске развития СА при получении пациентами различных групп DMARDs. Важным результатом представленного исследования является отсутствие влияния метотрексата на риск развития СА, что может быть связано со снижением активности воспаления синовиальной оболочки и приводить к меньшей вероятности колонизации бактерий в случаях транзитной бактериемии.

В исследованиях, посвященных частоте СА у пациентов, страдающих РА и получающих анти-ФНО терапию, установлен относительный риск развития СА равный 2,3, по сравнению с общей когортой больных РА. Однако большая тяжесть РА в первой группе пациентов не позволяет сделать однозначный вывод о том, что именно терапия препаратами, относящимися к группе анти-ФНО, является причиной увеличения частоты СА [6].

В то же время многочисленными исследователями признается, что у пациентов, страдающих РА и получающих терапию глюкокортикоидами, ОШ развития СА значимо увеличивается, достигая 2,94 (1,93–4,46) [9, 13, 14].

В генезе инфекционного поражения суставов имеют значение и другие преморбидные заболевания опорно-двигательного аппарата: в 15–20% случаев септический артрит развивается у пациентов с предшествующим остеоартрозом, до 4% у больных спондилоартритами, в ряде случаев возможно сосуществование микрокристаллических артропатий и септического артрита (4%) [1, 2, 15].

Другими предрасполагающими факторами развития СА являются старение населения и наличие системной патологии. Отношение шансов СА составляет у пациентов с сахарным диабетом

3,3 (1,1–10,1), хронической сердечной недостаточностью – 3,23 (2,26–4,64), хронической почечной недостаточностью – 9,47 (5,32–16,9). Подчеркнем, что инфекционные заболевания кожи также являются важным фактором риска СА: ОШ=27,2, (7,6–27,1).

Возраст 45–60 лет увеличивает риск развития СА: ОШ=2,58 (1,65–4,04), в 60–70 лет ОШ=4,13 (2,66–6,40), а в возрасте старше 70 лет ОШ=3,96 (2,56–6,12), что значительно выше по сравнению с лицами до 45 лет [9, 16].

В связи с распространенным использованием внутривенных наркотических и психостимулирующих средств, данный фактор в настоящее время относится к общепризнанным рискам развития СА. В проведенных эпидемиологических исследованиях на долю СА, развившихся вследствие внутривенной наркомании, приходится 9,3% случаев [16].

A.J. Geirsson с соавт. указали, что увеличение распространенности СА связано в 41,8% случаев с ятрогенными причинами, из них: хирургическое лечение на суставах с открытым доступом составило 14,1%, артроскопии – 9,8%, а артроцентез – 17,9% [3]. В исследовании M.N. Gupta с соавт. описано развитие СА у трех пациентов в течение двух недель после установки электрокардиостимулятора [1]. Таким образом, любое вмешательство может являться потенциальным риском формирования СА.

Тем не менее, основной ятрогенной причиной СА является протезирование суставов. Использование периоперационной антибиотикопрофилактики позволило снизить риск интраоперационной инфекции до менее 1% при тотальном эндопротезировании тазобедренного и менее 2% – коленного сустава, однако полностью риск не ликвидирован [17]. ОШ развития СА при эндопротезировании составляет 15,95 (4,1–54,3); а (для сравнения) при любом хирургическом вмешательстве на суставах ОШ=5,1 (2,2–1,9) [4].

Традиционно в качестве одной из ведущих причин развития СА указывается диссеминированная гонококковая инфекция. Однако исследований, касающихся эпидемиологии данной проблемы, крайне мало. Частота развития СА, связанных с гонококковой инфекцией, может быть предположительно вычислена только по косвенным данным. Так, известно, что по оценкам ВОЗ, в 2008 г. зарегистрировано 106 млн случаев инфекций, вызванных *Neisseria gonorrhoeae*. В России в 2009 г. заболеваемость гонореей составила 48,1 на 100 тыс. населения [18]. По данным К.К. Kerle и соавт., диссеминация гонококковой инфекции происходит в 0,5–3% случаев [19], хотя не исключено,

что в ряде этнических групп диссеминация может наблюдаться значительно реже [20].

Представленная в результате наблюдения за 21 пациентом клиническая характеристика диссеминированной гонококковой инфекции свидетельствует, что развитие СА обычно происходит примерно у 2/3 пациентов [21]. Более подробные эпидемиологические данные, касающиеся гонококкового артрита, нами не найдены. Исходя из собственного клинического опыта, мы предполагаем существование проблемы гиподиагностики гонококковых артритов. Вероятно это может быть связано с трудностью диагностики: по данным того же исследования, генитальные симптомы присутствовали только у 23,8% пациентов с диссеминированной гонококковой инфекцией, а диагноз мог быть подтвержден преимущественно при исследовании синовиальной жидкости (52,4%), но не при проведении бактериологического исследования половых органов (14,3%) или исследования гемокультуры (19% положительных результатов) [21]. Другой предполагаемой причиной низкого уровня диагностики гонококковых СА, по нашему мнению, может являться высокая частота использования антибактериальных препаратов без идентификации генеза артрита.

Источник инфицирования суставов и этиология

Крупное многоцентровое проспективное исследование, проведенное в Нидерландах в 1990–1993 гг., показало, что во всей когорте выявленных за этот период СА у взрослых пациентов в 2/3 случаев развитие заболевания было связано с гематогенным путем инфицирования. Из них в 42,2% случаев источником инфицирования являлись инфекции кожи и мягких тканей (что также нашло подтверждение в публикациях J.J. Dubost et al. [22] и G.C. Gardner et al. [23]); по 7–8% приходилось в качестве первичных очагов на заболевания дыхательных путей и мочевыводящего тракта. Такая же доля была связана с ятрогенным вмешательством при проведении инвазивных манипуляций (инъекции, цистоскопия). В 33,3% случаев источник гематогенного инфицирования не мог быть установлен [16, 22, 23].

В трети случаев СА развивается при прямом проникновении инфекции в полость сустава. Из них в подавляющем большинстве случаев (66,7%) – при оперативных вмешательствах (в том числе при артроскопических процедурах), на втором месте (18,3%) оказались вторично развившиеся СА после травм. Остальная часть случаев связана с проникновением инфекции непосредственно с кожных покровов, с хроническим течением остеомиелита

и около 5% — с внутрисуставными инъекциями препаратов.

В случае отдельного выделения группы пациентов с предшествующим эндопротезированием суставов соотношение гематогенного и прямого инфицирования изменяется и составляет соответственно 35,8 и 64,2% [4].

Спектр микроорганизмов, выявляемых у пациентов с развившимся СА на нативных суставах, по данным разных исследователей, представляет следующую картину [1–4, 16]:

- *Staphylococcus aureus* — 42–65%;
- *Staphylococcus epidermidis* — 6–7%;
- *Streptococcus* spp. — 7–28% (из них β -гемолитические стрептококки — в $\frac{2}{3}$ случаев, *S. pneumoniae* — около трети наблюдений);
- грам(–) палочки — 5,5–19% (преимущественно *H. influenzae* и *E. coli*);
- *Neisseria* spp. — 0–4,5%;
- *M. tuberculosis* — 0,5–1%;
- смешанная инфекция — 3–7%;
- этиология СА не установлена в 8–15% случаев при бактериологическом исследовании.

Однако в зависимости от конкретной клинической ситуации можно наблюдать изменение спектра патогенов, приводящих к развитию СА.

У пациентов с РА сохраняется ведущая роль *S. aureus*: на его долю приходится до 60–75% случаев развития СА, но в случае проведения терапии DMARDS может увеличиваться роль грамотрицательных микроорганизмов (до 50%) [13, 14, 24]. У пациентов, получающих анти-ФНО терапию, наблюдается повышение этиологической роли *Listeria* spp., *Salmonella* spp. и *M. tuberculosis* [6].

Особенностью микробиологического спектра у внутривенных наркоманов в случае развития СА является частое выявление, наряду со *S. aureus* (до 50–75% случаев) и стрептококками, также и коагулазонегативных стафилококков (до 20%), грамотрицательных бактерий (до 24%), анаэробов полости рта (до 19%), *Pseudomonas aeruginosa* (до 11%) и *M. tuberculosis* [25–27]. Особенностью развития СА у данной категории пациентов, проживающих на территории США, является полиэтиологический характер инфекций (в 46% случаев) и значимый рост частоты метициллинорезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) — с 21% в 1998 г. до 73% в 2005 г. [27].

Учитывая высокую значимость стафилококковой инфекции в генезе СА и для последующего обоснования рационального выбора антибактериальной терапии, немаловажный интерес представляет частота выявления MRSA у пациентов с СА. В исследовании, проведенном M.N. Gupta в Великобритании в 1997–1999 гг., штаммы MRSA

были выделены у четырех пациентов, что составило 5% от исследуемой популяции больных СА и 9% от всех штаммов *S. aureus* [1].

Но уже к 2000–2005 гг. в ходе ретроспективного исследования у пациентов с септическим артритом на базе одного из ортопедических центров Великобритании из 58 штаммов *S. aureus* — 15 (25,9%) были MRSA. Пациенты с MRSA-инфекцией были старше по возрасту (средний возраст составил в двух группах 76 лет и 44 года соответственно), имели большее число сопутствующих заболеваний (2,7 против 1,35), СА у таких пациентов чаще развивался как нозокомиальная инфекция. Клиническая картина в целом не отличалась в обеих группах, летальные исходы непосредственно от инфекционной причины регистрировались в 13,3 и 6,9% случаев, но через 6 мес. смертность от всех причин составила уже 26 и 7% соответственно. Необходимо подчеркнуть, что вероятность получения неадекватной стартовой антибактериальной терапии была достоверно выше в группе с MRSA-инфекцией [28].

За 2006–2007 гг. в Северной Калифорнии (США) в двух отделениях неотложной помощи было диагностировано 12 случаев СА. Бактериологическое исследование позволило установить в 6 культурах рост MRSA, в 4 — MSSA и по 1 случаю — *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* (в одном случае была смешанная микрофлора). Профиль пациентов с установленной MRSA-инфекцией отличался тем, что двое употребляли внутривенные наркотические препараты, пятеро получали антибактериальную терапию еще до исследования синовиальной жидкости [29].

MRSA, по данным J.J. Ross и L. Davidson, в Бостоне (США), в качестве этиологического фактора СА выступали в 25% случаев в 2005 г. Такие пациенты были старше по возрасту, имели большее число коморбидных заболеваний и, что немаловажно, у 80% из них были предшествующие госпитализации за последние 6 месяцев. Смертность в группе MRSA составила 20%, что было выше, чем в целом у всех пациентов (7%) [30].

Более поздний обзор, выполненный M. Fangtham и соавт. в 2011 г., оценивающий профиль 56 пациентов с СА, у которых был идентифицирован MRSA, показал, что чаще всего СА, связанный с резистентными штаммами *S. aureus*, развивается у мужчин (75%), в 25% поражение является полиарткулярным, в 14,3% заканчивается летальным исходом. Подавляющее большинство случаев связано с внутривенным инфицированием и наличием предшествующей неинфекционной патологии

суставов. Однако в 5 (8,9%) случаях СА, связанный с MRSA, развился во внебольничных условиях у ранее здоровых лиц. Выводы, которые делают авторы после проведенного анализа, касаются незамедлительного выполнения бактериологического исследования синовиальной жидкости, однако вне зависимости от того, является ли СА проявлением нозокомиальной или внебольничной инфекции, эмпирическая антибиотикотерапия должна включать препараты, действующие на MRSA [31]. Обзор (Clerc O., 2011 г.) 233 случаев СА в Швейцарии за 10-летний период показал незначительную распространенность MRSA в данной стране, составившую 5,4% для СА крупных и 3,5% для СА мелких суставов [59]. Таким образом, распространенность MRSA существенно зависит от региона мира: наиболее высокие показатели зарегистрированы в США, тогда как в странах Центральной Европы данная проблема в настоящее время еще не приобрела такую высокую клиническую значимость.

При изучении диссеминированной гонококковой инфекции пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия (19 человек) или отсутствия гнойного артрита (30 человек). Вторая группа характеризовалась наличием тендовагинита и/или поражением кожи. Бактериологическое исследование крови дало положительный результат только среди пациентов второй группы (43% случаев), а диплококки выявлены в синовиальной жидкости только у больных с артритами (47%). Выделенные штаммы в двух группах существенно различались по чувствительности к комплемент-зависимой бактерицидной активности нормальной человеческой сыворотки. Кроме того, сами сыворотки реконвалесцентов двух групп пациентов достоверно отличались по цитотоксической активности в отношении выделенных штаммов бактерий. Таким образом, особенности течения диссеминированной гонококковой инфекции могут быть связаны с определенными фенотипическими и иммунологическими характеристиками инфицирующих штаммов [32].

СА, связанные с протезированными суставами, традиционно классифицируются как ранние (развиваются менее чем через 3 месяца после операции), отсроченные (от 3 до 24 месяцев после операции) или поздние (более чем через 24 месяца после операции). Ранние СА, как правило, бывают вызваны такими микроорганизмами, как *S. aureus* и грамотрицательными бактериями. При раннем СА болевой синдром более выражен, СА может сопровождаться клинически значимым целлюлитом и формированием свищевых ходов. У пациентов с отсроченным развитием СА обычно присут-

ствуют маловирулентные штаммы, при которых основными клиническими симптомами могут быть нестабильность имплантата, постоянные, но умеренные по интенсивности боли в суставах, которые зачастую трудно отличить от асептического воспаления. В отсроченном периоде большее этиологическое значение приобретают *Staphylococcus epidermidis* (19%) и *Streptococcus* spp. (29%) [1]. В другом исследовании показана еще большая вероятность выявления коагулазонегативных стафилококков (от 30 до 43% случаев), в то время как доля *S. aureus* снижается до 12–23%. Грамотрицательные палочки, так же как и энтерококки, встречались в 3–6% случаев. На долю анаэробной инфекции приходилось 2–4% [17].

Поздние инфекции возникают преимущественно при гематогенном инфицировании. При этом наиболее частым источником бактериемии являются кожные покровы, значительно реже инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, стоматологические вмешательства. В исследовании W. Zimmerli et al. среди 63 эпизодов СА, связанных с эндопротезированием тазобедренного сустава, во время 16-летнего периода наблюдения 29% случаев были ранними, 41% — отсроченными и 30% — поздними СА [17].

СА, связанные с протезированными суставами и возникающие в отсроченном и позднем периоде, зачастую вызываются микроорганизмами, которые растут в биопленках на поверхности инородного материала, представляющего собой полимерно-металлический сплав. Взаимодействие биоматериалов и бактерий осуществляется не только за счет специфических рецепторов на внешних мембранных комплексах бактерий, но и в связи с определенным электронным строением поверхности биоматериала протеза [33]. В биопленках происходит развитие микроорганизмов в сложные сообщества с структурной и функциональной гетерогенностью, напоминающие многоклеточные организмы, в которых бактерии имеют значительно большую устойчивость к антимикробным препаратам и к воздействию иммунной системы макроорганизма [17].

Клиническая картина септического артрита

Ведущим симптомом СА является боль, отечность, гипертермия пораженного сустава. Остро возникшие симптомы всегда должны насторожить врача в диагностическом поиске инфекционного процесса. Однако следует помнить, что СА развивается в подавляющем большинстве случаев в суставах, уже имеющих патологические изменения (ревматоидный артрит, остеоартроз), и следо-

вательно дифференциальная диагностика с обострением неинфекционной ревматологической патологии может быть затруднена. Кроме того, развитие острого артрита значительно чаще бывает связано не с септическим процессом, а с микрокристаллическими артропатиями (подагра, пирофосфатная артропатия), что также ставит эту патологию в дифференциально-диагностический ряд. Доказано, что клинические признаки острого артрита имеют крайне низкую чувствительность и значимость в диагностике СА, за исключением ситуаций, когда боль в суставе развилась после хирургического вмешательства или инфекционных изменений кожи над областью протезированного сустава [34].

Гиперемия пораженного сустава является облигатным симптомом при прямом распространении инфекции с кожных покровов, в то время как при гематогенной диссеминации инфекции внешних изменений окраски кожных покровов зачастую не наблюдается [35]. Более того, расположение суставов глубоко под мягкоткаными структурами (тазобедренные суставы) не позволяет оценить их визуально. Таким образом, физикальная оценка пораженных суставов также является ненадежным клиническим критерием СА.

Наиболее часто СА развивается в коленном суставе — в 30,5–56% случаев, вторым по распространенности признается инфекционный процесс в тазобедренном суставе (преимущественно после эндопротезирования) — в 13,7–21% случаев. В то же время не следует забывать, что СА со значительно меньшей частотой, но может развиваться в любом из суставов, включая грудино-ключичные, акромиально-ключичные и сакроилеальные (до 1%) [1–3]. Важно отметить, что полиартикулярное поражение септическим процессом не является редкой клинической находкой и может наблюдаться в 8,4–9,1%, а при РА — в 16,6–54,2% случаев [16, 22, 23].

Наличие или отсутствие лихорадки также имеет низкую диагностическую значимость: повышение температуры регистрируется у 58–75% [2, 3, 14] больных, в то время как лихорадка выше 38 °С — не более чем у 38,5% пациентов [23]. Потливость и озноб при СА наблюдаются еще реже — в 27 и 19% случаев соответственно [36].

Лабораторная и инструментальная диагностика

Традиционные острофазовые показатели обладают недостаточной диагностической значимостью. Нормальные или незначительно увеличенные показатели СОЭ зарегистрированы у 33,7% пациентов с СА [2]. Увеличение общего количества

лейкоцитов наблюдается только у 50–52% больных СА [2, 3]. Обращает на себя внимание, что средние показатели содержания лейкоцитов в периферической крови у больных РА с СА могут быть существенно ниже, чем у пациентов без РА: $10,2 \times 10^9/\text{л}$ (5,7–40,5) и $14,4 \times 10^9/\text{л}$ (5,5–32,2) соответственно [1].

Более чувствительным показателем является *C-реактивный белок* (СРБ): при развитии СА его уровень, как правило, достигает 125–190 мг/л и выше, однако в 15% случаев СА его значения соответствуют норме [1, 3, 37]. Заметим, что в случае наличия неинфекционной воспалительной патологии суставов СРБ может также иметь высокие значения и не играть значимой роли в дифференциальном поиске [34].

Таким образом, одной из основных проблем, касающихся СА, является поиск надежных маркеров, позволяющих дифференцировать инфекционный процесс от неинфекционного воспаления в суставах. Многолетними исследованиями была доказана высокая диагностическая значимость определения количества клеток и их состава в синовиальной жидкости при острых СА. Пороговым значением, практически исключая СА (площадь под ROC кривой — 0,98), является уровень лейкоцитов менее 12 800 кл/мкл. В случае содержания лейкоцитов в синовиальной жидкости в нативных суставах в диапазоне 50 000–100 000 кл/мкл СА может быть диагностирован в 47%, а при более чем 100 000 кл/мкл — в 77% случаев. Для сравнения: при микрокристаллических артропатиях и РА при отсутствии септического поражения сустава количество лейкоцитов у 81% пациентов было ниже и составило 15 000–50 000 кл/мкл. Но все же низкий уровень лейкоцитов в синовиальной жидкости при остром СА (менее 20 000 кл/мкл) не исключает наличие инфекционного воспаления и чаще наблюдается при нестафилококковом поражении суставов [37, 38].

Итоговые данные, представленные в обзорах, выполненных М.Е. Margaretten с соавт. [36] и С.Р. Carpenter с соавт. [34]: *отношение правдоподобия* (LR) для уровня лейкоцитов в синовиальной жидкости 0–25 000 кл/мкл составляет LR=0,33; для 25 000–50 000 кл/мкл LR=1,06–2,9; для 50 000–100 000 кл/мкл LR=3,59–7,7; при превышении 100 000 кл/мкл LR=12,6–66 соответственно.

Что касается клеточного состава синовиальной жидкости, то пороговый диагностический показатель для острого СА (AUS=91%) соответствует 89% *полиморфно-ядерных лейкоцитов* (ПЯЛ) в составе синовиальной жидкости [37, 39], что также подтверждено обзором М.Е. Margaretten и соавт.:

LR=0,34 при количестве ПЯЛ менее 90% и LR=3,4 при уровне ПЯЛ 90% и более [34].

Основным преимуществом исследования синовиальной жидкости является возможность его проведения в любой лаборатории с использованием только световой микроскопии (рис. 1–3).

В случае наличия протезированных коленных суставов пороговым значением в диагностике хронической перипротезной инфекции был уровень клеток, превышающий 1100 кл/мкл в синовиальной жидкости, и число ПЯЛ более 64%. Когда оба показателя были ниже предложенных значений, отрицательная прогностическая ценность комбинации увеличивалась до 98,2% (95,5–99,5%); когда резуль-

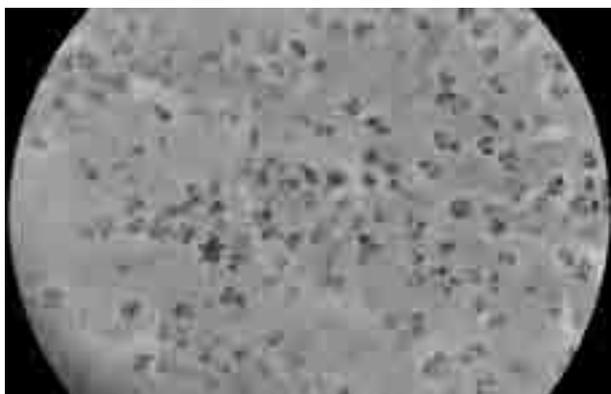


Рис. 1. Септический артрит. Нативный препарат, ув. $\times 400$. Цитоз 150 000 кл/мкл. Полиморфно-ядерные клетки – 87%. Кристаллы гематоидина – в виде игл золотистого цвета и в виде мелких вытянутых ромбиков, образуются при распаде гемоглобина (лаборатория МО «Новая больница», г. Екатеринбург).

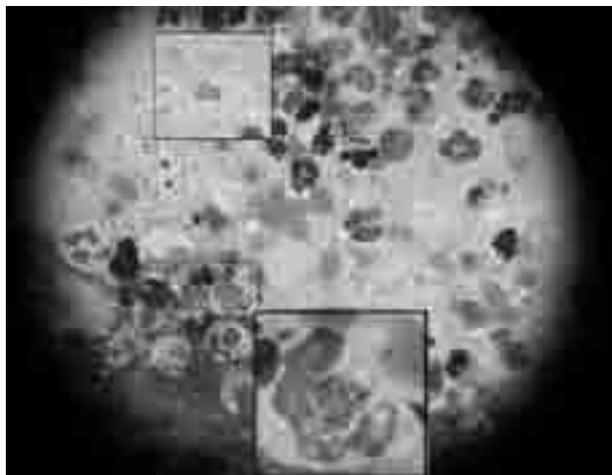


Рис. 2. Септический артрит. Окраска по Граму. Иммерсия, ув. $\times 1000$. В препарате на фоне лейкоцитов грамположительная кокковая флора (лаборатория МО «Новая больница», г. Екатеринбург).



Рис. 3. Подагрический артрит. Нативный препарат, ув. $\times 400$. Цитоз 11 500 кл/мкл. В препарате на фоне лейкоцитов бесцветные игольчатые кристаллы кислого мочеислого натрия, расположенные разрозненно, а также «фагоцитированные» на лейкоцитах (лаборатория МО «Новая больница», г. Екатеринбург).

таты обоих тестов превысили данные значения, инфекция была подтверждена в 98,6% (с 94,9% до 99,8%) случаев [40]. В другом исследовании пороговые значения для содержания лейкоцитов были очень близки и соответствовали 3000 кл/мкл [41]. Результаты единственного исследования указали на пороговую величину для диагностики хронического СА протезированного тазобедренного сустава, равную 3000 кл/мкл для общего содержания лейкоцитов и 80% для ПЯЛ [42].

Внедрение в клиническую практику метода определения содержания сывороточного *прокальцитонина* (PCT) побудило ряд исследователей провести оценку роли данного показателя в дифференциальной диагностике инфекционных и неинфекционных поражений суставов. Действительно, при уровне PCT 0,1 нг/мл чувствительность для СА составила 100%, а специфичность 46%. При концентрации PCT 0,25 нг/мл соответствующие показатели оказались равными 93% и 75% [43, 44]. Результаты исследования D. Wahong и соавт. [45] на основании сравнения уровня PCT у 23 пациентов с СА и 72 пациентов с невоспалительными заболеваниями суставов (РА, остеоартроз, подагра) подтвердили, что концентрация PCT в сыворотке крови, превышающая 0,5 нг/мл, может быть выявлена у 8 из 23 (чувствительность – 34,8%) пациентов с СА и только у одного из 72 (специфичность – 98,6%) больных с неинфекционной патологией.

Однако особая ценность последнего исследования заключается в том, что впервые была проведена оценка уровня PCT в синовиальной жидкости. Оказалось, что чувствительность PCT при уровне более 0,5 нг/мл составляет 87%, а специфичность –

94,4%. С учетом площади под фармакинетической кривой (ПФК), составляющей 76,1% (63,5–88,7%) для концентрации РСТ в сыворотке крови, и ПФК, составляющей 95,1% (90,5–99,6%) для РСТ синовиальной жидкости, можно предположить, что именно последний показатель может иметь диагностическое значение в дифференциальной диагностике СА [45].

В большинстве случаев развитие септического артрита происходит гематогенным путем, поэтому бактериологическое исследование крови важно в качестве компонента первичной диагностики у пациентов с подозрением на СА. Всегда, когда это возможно, должно быть проведено по крайней мере двукратное исследование гемокультуры до начала антибактериальной терапии. Однако большинством исследователей признается невысокая ценность данного метода диагностики. Положительные результаты гемокультуры были установлены только у 24–35% пациентов с СА [2, 3, 23].

Большее значение имеет бактериологическое исследование синовиальной жидкости: положительные результаты получены у 67–84% пациентов [2, 3]. Культуральное исследование может быть отрицательным из-за предшествующей антибактериальной терапии [46], а в ряде случаев – в связи с использованием неадекватной культуральной среды для редких сложнокультивируемых микроорганизмов (*Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens* и др.). В то же время при однократном исследовании велика вероятность ложноположительных результатов за счет получения культуры с кожных покровов. Особенно это важно при интерпретации результатов в случае подозрения на СА протезированного сустава. Культуры перипротезной ткани обеспечивают наиболее надежное средство диагностики только в случае неоднократного обнаружения возбудителя, в связи с чем рекомендовано проведение исследования, по крайней мере, трех интраоперационных образцов тканей. Установлено, что однократный положительный результат, по крайней мере при выделении коагулазонегативных стафилококков, не имеет диагностического значения (LR=0,7), при двукратном положительном исследовании LR=4,3, тогда как при трехкратном положительном результате происходит увеличение LR до 25,9 [47].

В ходе двух обширных исследований была изучена значимость ПЦР в диагностике СА. Результаты показали, что при подозрении на стафилококковые или стрептококковые инфекции ПЦР не дает никаких преимуществ по сравнению с бактериологическим исследованием [48, 49]. Однако возможность участия в этиологии СА труднокультивируемых

микроорганизмов делает ПЦР дополнительным полезным инструментом диагностики.

Экспертная оценка существующих инструментальных методов приводит к выводу о том, что рентгенологические методы не обладают достаточной чувствительностью или специфичностью, чтобы быть дополнительным диагностическим инструментом при подозрении на СА [50, 51]. Обзорные рентгенограммы оказываются полезными для предположения о наличии инфекции только в случае, когда они изучаются последовательно в течение продолжительного времени после имплантации протеза, но и в этом случае рентгенологические признаки могут быть трудно отличимыми от неинфекционных изменений в виде нестабильности импланта и перипротезного остеолита [52]. Компьютерная томография обеспечивает лучшую контрастность между нормальной и патологической тканью, однако артефакты, обусловленные изображениями металлических имплантатов, ограничивают ее использование. Определенный интерес представляют результаты трехфазной остеосцинтиграфии, когда наличие перипротезной инфекции ассоциировалось с увеличением поглощения радиоактивного изотопа во всех фазах исследования. Результаты были подтверждены микробиологическим исследованием. Диагностическая чувствительность метода составила 88% и специфичность 90% [53].

Алгоритмы диагностики. До настоящего времени для постановки диагноза септического артрита нативного сустава используют критерии, предложенные J.N. Newman, когда должно выполняться как минимум одно из условий [54]:

- 1) микробный патоген выделен из синовиальной жидкости или суставных тканей;
- 2) типичные клинические характеристики СА (отечный, «горячий» сустав) в сочетании с выделением микроорганизма из иноного (внесуставного) источника;
- 3) по своим свойствам синовиальная жидкость соответствует гнойной, но синовиальная жидкость стерильна вследствие предшествующего использования антибактериальной терапии;
- 4) гистологические (включая наличие свищевого хода) или радиологические характеристики, согласующиеся с диагнозом септического артрита.

Представленные критерии являются достаточно неспецифичными, а дифференциальный диагноз острого моноартрита во многом зависит от клинического мышления врача и возможностей лабораторно-диагностической службы, в связи с чем British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group был предложен алгоритм врачебной тактики при наличии «горячего», отечного

сустава. Ведущими положениями данного алгоритма являются нижеследующие.

1. Состояние, сопровождающееся появлением в течение короткого времени горячего, отека и болезненного сустава (или суставов) с ограничением его подвижности, следует рассматривать как септический артрит, пока не доказано иное (уровень доказательности В).

2. Если клиническое подозрение высоко, то крайне важно начать лечить заболевание как септический артрит, даже в отсутствие лихорадки (В).

3. Исследование синовиальной жидкости, в том числе окраска мазка по Граму и бактериологическое исследование должны быть проведены до начала антибактериальной терапии (В). Терапия варфарином не является противопоказанием к пункции сустава (С).

4. Отрицательный результат бактериологического исследования синовиальной жидкости, как и отсутствие микроорганизмов при окраске мазка по Граму, не исключает диагноз септического артрита (В).

5. Во всех случаях должна проводиться поляризационная микроскопия (В).

6. Всегда должно проводиться бактериологическое исследование крови (В).

7. Должны быть определены число лейкоцитов в периферической крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрация С-реактивного белка (В). Воспалительные маркеры могут быть использованы для мониторинга ответа на лечение (В).

8. Уровень уратов в сыворотке не имеет диагностического значения ни при остром подагрическом артрите, ни при септическом артрите (В).

9. Электролиты и функциональные пробы печени должны быть оценены для обнаружения патологии внутренних органов, что может иметь значение для выбора антибиотика (В).

10. Обзорные рентгенограммы пораженного сустава неприемлемы в диагностике септического артрита, но могут указать на наличие хондрокальциноза. Они должны быть выполнены в качестве базового исследования (С).

11. Магнитно-резонансная томография является наиболее подходящим инструментальным исследованием, поскольку данный метод чувствителен для диагностики остеомиелита, что может потребовать хирургического подхода (В) [55].

В случае наличия протезированных суставов Рабочая группа Общества по инфекциям опорно-двигательной системы (Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society) предложила

нижеследующие критерии диагноза септического артрита.

1) наличие свищевого хода, связанного с эндопротезом

ИЛИ

2) выделение возбудителя, по меньшей мере, из двух отдельных образцов ткани или синовиальной жидкости, полученных из области протезированного сустава

ИЛИ

3) наличие 4 из 6 малых критериев:

1 – повышенный уровень СОЭ (более 30 мм/ч) и концентрация С-реактивного белка более 10 мг/л в сыворотке крови (данные показатели могут быть повышены в норме до 60 дней в ближайшем послеоперационном периоде и не являются надежными диагностическими тестами);

2 – увеличение содержания лейкоцитов в синовиальной жидкости более 3000 кл/мкл (в тазобедренных суставах), 4000 кл/мкл (в коленных) для хронических СА и 20 000 кл/мкл для острых СА протезированных суставов;

3 – повышенное содержание полиморфно-ядерных нейтрофилов в синовиальной жидкости (более 69% для хронических и 89% для острых СА);

4 – гнойный характер синовиальной жидкости;

5 – выделение микроорганизма в одном из образцов перипротезной ткани или синовиальной жидкости;

6 – более 5 нейтрофилов в пяти полях зрения при гистологическом исследовании перипротезной ткани при 400-кратном увеличении [56].

Лечение

I. Дренаж суставной полости

В соответствии с существующими рекомендациями дренирование суставной полости должно быть выполнено всегда [58], однако наиболее эффективный метод дренирования до сих пор не установлен. Закрытая аспирация – менее инвазивная процедура, сопровождающаяся быстрым функциональным восстановлением, однако данная процедура не приводит к более короткому пребыванию в стационаре или к снижению смертности. Также не установлена конечная выгода артроскопического дренирования по сравнению с открытой артротомией. Проведение открытой артротомии обязательно рекомендуется в конкретных ситуациях: СА тазобедренного сустава, сопутствующий остеомиелит или в том случае, когда более консервативные методы потерпели неудачу.

II. Антибактериальная терапия

Для того чтобы сформировать принципы эмпирической антибактериальной терапии, необходимо знать эпидемиологическую ситуацию, касающуюся септического артрита в конкретной стране и даже в конкретной административной единице. Если частота распространенности возбудителей СА неизвестна, то следует адаптировать эмпирическое лечение с целью максимального охвата наиболее вероятных возбудителей для данной территории. К сожалению, данных, касающихся эпидемиологии СА в Российской Федерации, нам найти не удалось, поэтому ниже мы приведем ряд клинических ситуаций и, с учетом зарубежных национальных рекомендаций и собственного опыта, предложим рациональный выбор эмпирической антибиотикотерапии.

1. Септический внебольничный артрит нативных суставов. В данной группе пациентов следует выделить отдельно больных с поражением крупных и мелких суставов. Показано, что инфицирование крупных суставов в большинстве случаев (76,2%) происходит гематогенным путем, тогда как контактный путь (остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей) преобладает (94,2%) при СА мелких суставов. Более того, когорта больных с СА мелких суставов представлена в подавляющем большинстве случаев (91,7%) пациентами с сахарным диабетом [59]. Независимо от величины сустава преобладающими возбудителями являются *S. aureus* и *Streptococcus* spp. [1, 2, 3, 16, 59], однако для СА мелких суставов типично полимикробное инфицирование, которое можно наблюдать в 24,4% случаев в отличие от 1,4% СА крупных суставов [59].

Оценка чувствительности наиболее распространенных штаммов, вызывающих СА на территории Швейцарии, показала, что амоксициллин малоэффективен, чувствительность к нему выявлена только в 37,1% случаев при СА крупных и в 33,3% — мелких суставов. При рассмотрении отдельно трех групп пациентов: с СА крупных суставов, с СА мелких суставов, но не страдающих сахарным диабетом, и с СА мелких суставов на фоне сахарного диабета — чувствительность выделенных возбудителей к амоксициллину/клавулановой кислоте соответственно составила 84,5, 82,6 и 65,7%, а к пиперациллину/тазобактаму — 88,0, 93,5 и 94,3%. Отдельно при поражении крупных и мелких (без учета диабетического статуса) суставов выявлена чувствительность к цефуроксиму — у 84,5 и 72,8% и флуклоксациллину — у 75,4 и 66,7%. Соответственно в качестве эмпирического выбора антибактериальной терапии пред-

ложено использовать амоксициллин/клавуланат или цефуроксим для начальной терапии СА крупных суставов или мелких суставов у пациентов без сахарного диабета, тогда как при поражении мелких суставов у больных сахарным диабетом антибиотиком выбора является пиперациллин/тазобактам. Ограничение данного исследования состояло в отсутствии учета предшествующей антибактериальной терапии, которая наиболее вероятно проводилась у пациентов последней группы [59].

В Великобритании в качестве стартовой терапии предложено использование флуклоксациллина по 2 г внутривенно 4 раза в день. Особенностью антибиотиков изоксазолилпенициллиновой группы, к которым относится флуклоксациллин, является высокая активность в отношении пенициллинорезистентных штаммов *S. aureus*. В то же время флуклоксациллин (так же как и оксациллин) не проявляет активности в отношении грамотрицательных бактерий и анаэробов. Учитывая, что *S. aureus* является этиотропным агентом примерно в 3 из 4 случаев СА, связанного с гематогенным диссеминированием, ожидаемая эффективность терапии будет ниже, нежели стартовое лечение амоксициллином/клавуланатом или цефуроксимом. Кроме того, класс изоксазолилпенициллинов неудобен в использовании: в связи с низкой устойчивостью к соляной кислоте возможно только парентеральное применение с высокой кратностью введения в течение суток.

Соответствующие рекомендации в Великобритании предусматривают, в зависимости от клинической ситуации, возможность добавления к флуклоксациллину фузидовой кислоты или гентамицина. Фузидовая кислота обладает активностью против MRSA, что может увеличить эффективность стартовой терапии, хотя грам(–) бактерии остаются вне спектра действия предлагаемого комбинированного лечения. Именно для воздействия на аэробные грамотрицательные возбудители предусмотрена возможность комбинированной терапии флуклоксациллином с аминогликозидами (гентамицином). Безусловно следует помнить о потенциальной нефротоксичности и ототоксичности последних, а также о достаточно широкой распространенности антибиотикорезистентности. При аллергии на пенициллины в качестве начальной терапии СА у пациентов без предшествующих факторов риска в Великобритании зарезервированы клиндамицин по 450–600 мг 4 раза в день или препараты, относящиеся ко II или III генерации цефалоспоринов [55, 60].

Также в Великобритании отдельно выделена когорта лиц с высокой вероятностью наличия гра-

мотрицательных бактерий в качестве этиологического фактора СА. К ним относятся пожилые, длительно и часто болеющие, имеющие рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей или перенесшие оперативное вмешательство на органах брюшной полости. Стартовая терапия таких пациентов должна начинаться с цефалоспоринов II–III поколений [60].

2. Коррекция антибактериальной терапии с учетом распространенности MRSA. Распространенность MRSA как этиологического фактора СА варьирует в разных географических зонах. В литературе доступно лишь несколько работ последнего десятилетия, посвященных данному вопросу. В Швейцарии зарегистрирована незначительная частота встречаемости MRSA при СА (в целом 4,7%); внутривенное использование наркотических средств не приводило к значимому увеличению данного показателя. Поэтому применение ванкомицина для стартовой терапии СА крупных суставов не приводило к значимому увеличению эффективности терапии [59]. Таким образом, на территориях с низкой распространенностью MRSA эмпирическая терапия СА ванкомицином не рекомендована.

В Великобритании распространенность MRSA в генезе СА составляла к 2001 г. 6% [1], однако к 2005 г. соотношение MRSA и MSSA составило уже 1:2,9 [28], в связи с чем, как показано выше, была предусмотрена возможность стартовой комбинированной терапии флуклоксациллином и фузидовой кислотой.

По имеющимся данным, MRSA приобретает высокую значимость в генезе СА в США: при идентификации штаммов доля MRSA достигает 25% и более, а в ряде исследований — 50% [29, 30], в связи с чем, по данным, представленным исследователями из США, рекомендуемая стартовая терапия должна начинаться с ванкомицина (15–20 мг/кг внутривенно 2–3 раза в день) [58, 61].

3. Терапия септических артритов у пациентов, относящихся к группе риска по MRSA. К рискам развития MRSA относятся: указание на недавнюю (до 6 месяцев) госпитализацию; предшествующее заболевание с верифицированной MRSA-инфекцией; наличие язвенных поражений кожи, катетеров или других факторов риска, пациенты домов ухода. Предлагаемая стартовая терапия: ванкомицин в сочетании с цефалоспорином II–III поколения [60].

4. Терапия при подтвержденном MRSA как этиологическом факторе септического артрита. В качестве резервных антибиотиков для лечения MRSA-обусловленных септических артритов

при непереносимости или резистентности к ванкомицину рассматриваются линезолид, даптомицин, цефтаролин, тигециклин и телаванцин. Отметим, что соответствующее показание зарегистрировано только для линезолида, а в случае использования всех остальных препаратов их назначение происходит «off-label».

Линезолид. В исследованиях, касающихся использования линезолида при инфекциях опорно-двигательного аппарата у пациентов с нативными или протезированными суставами, у которых возбудителями преимущественно выступали *S. aureus* или коагулазонегативные стафилококки, показана его высокая эффективность: при использовании препарата у 66 пациентов с остеомиелитом, септическим артритом, включая перипротезную инфекцию, в среднем в течение 13 недель лечение наступило у 84,8% пациентов. При наблюдении в течение последующих трех лет, с учетом рецидива инфекций у 4 больных, общая эффективность лечения снизилась и составила 78,8%. Основным ограничением использования препарата являются его нежелательные реакции (до 51,5% при длительном приеме), ведущими из которых является тромбоцитопения (2,4%), анемия (31,8%, среднее время развития анемии 7,3 недели от начала приема линезолида) и периферическая нейропатия (9,1% с отсутствием восстановления в половине случаев в течение 2 лет после прекращения приема препарата). У больных, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, на фоне использования линезолида повышается риск развития серотонинергической активации. В связи с этим рекомендуемая длительность использования препарата не должна превышать 4 недели. В то же время, с учетом существующих рекомендаций, данные сроки недостаточны для лечения СА, особенно перипротезной формы, что, с одной стороны, требует продления курса терапии, но с проведением еженедельного мониторинга уровня гемоглобина и тромбоцитов, а с другой стороны, заставляет искать другие резервные антибактериальные средства [62–69].

Даптомицин. Активность даптомицина *in vitro* была продемонстрирована в отношении широкого спектра аэробных и анаэробных грамположительных бактерий, в том числе MRSA, метициллиноустойчивых коагулазонегативных стафилококков и ванкомициноустойчивых энтерококков [70]. Существуют ограниченные данные об эффективности даптомицина в терапии СА *in vivo*. В многоцентровом исследовании (2006–2012 гг.) среди 84 пациентов с СА даптомицин использовался в среднем в течение 16 дней (диапазон 1–77 дней) в дозе

6 мг/кг. Эффективность составила 90% в случае использовании препарата в качестве первой линии и 86% — второй линии (чаще после фторхинолонов). Частота *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР) была 10%, серьезных НЛР — 5% [71–72]. При использовании даптомицина рекомендован еженедельный мониторинг уровня КФК.

Хинупристин/далфопристин относится к группе стрептограмин. Найдено единственное исследование, в котором когорта из 27 пациентов с MRSA-инфекцией (из них 44,4% с поражением костей и суставов) получали терапию хинупристином/далфопристином. Эффективность составила только 66,7%, но с достаточно высокой распространенностью НЛР в виде артралгий и флебита в зоне введения. Препарат может быть зарезервирован только для группы пациентов, не имеющих возможности получения других видов терапии [73]. В РФ хинупристин/далфопристин не зарегистрирован.

Цефтаролин — препарат для парентерального введения, относящийся к V поколению цефалоспоринов, активен против MRSA. Только в одном из ретроспективных обзоров есть упоминание об использовании цефтаролина при СА, вызванном MRSA (2 случая) [74]. Возможно, что препарат окажется перспективным, однако требуются дальнейшие проспективные исследования для установления места цефтаролина в терапии СА, ассоциированного с MRSA, определения необходимой дозы и продолжительности терапии.

Тигециклин — производное миноциклина. Данных по лечению СА нами не найдено. Известно об ограничении использования этого антибиотика в связи с развивающейся к нему резистентностью во время терапии и, вероятно, связанной с этим большей смертностью при использовании данного антибиотика в течение 30 дней по сравнению с другими режимами антимикробной терапии. Так, в группе тигециклина зафиксирована большая частота септического шока и развития суперинфекций [75]. При сочетании тигециклина с рифампицином получена 100% излеченность животных от экспериментального остеомиелита по сравнению с монотерапией тигециклином (эффективность 90%) [76].

Телаванцин — парентеральный липогликопептидный антибиотик с активностью против MRSA. Существуют единичные сообщения о случаях, описывающих успешное использование телаванцина для лечения MRSA-остеомиелита и перипротезной инфекции, вызванной метициллиноустойчивым *Staphylococcus epidermidis* [77]. Ограничением для использования телаванцина является его противо-

показание у пациентов с почечной недостаточностью (при клиренсе креатинина ≤ 30 мл/мин).

5. Терапия септического артрита при высокой вероятности его грамотрицательной этиологии, в том числе и *Pseudomonas aeruginosa*. При развитии СА на фоне тяжелых внебольничных и нозокомиальных инфекций различной локализации, при инфекционном процессе на фоне нейтропении и иммунодефицита в качестве стартовой лекарственной терапии возможно использование цефтазидима, цефепима, пиперациллина/тазобактама или антисинегнойных карбапенемов (дорицена, имипицема, меропенема). При аллергии на β -лактамы возможно использование фторхинолонов (ципрофлоксацин или левофлоксацин) [61].

6. Особенности лечения септических артритов у внутривенных наркоманов. В большинстве случаев ведущим возбудителем СА у данной категории пациентов также является *S. aureus*, в связи с чем в качестве стартовой эмпирической терапии рассматриваются антистафилококковые пенициллины или цефазолин. При подозрении на наличие MRSA следует руководствоваться вышеприведенными рекомендациями.

Особенностью септического процесса, развивающегося у наркоманов, является возможность контаминации микроорганизмами полости рта (при попадании слюны на кожу или во вводимый препарат). Стартовая терапия таких пациентов должна предусматривать парентеральную антибактериальную терапию, активную против широкого спектра возбудителей: пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат или цефепим. При подозрении на наличие MRSA рекомендуется добавление ванкомицина [25].

7. Предполагаемый гонококковый генез септического артрита. Сообщения из разных стран указывают на снижение чувствительности *Neisseria gonorrhoeae* к цефалоспорином и предполагаемое дальнейшее увеличение его резистентности [78, 79], в связи с чем предлагаемая стартовая терапия включает комбинацию препаратов: цефтриаксон 1,0 г/сутки 14 дней в сочетании с азитромицином 1,0 г перорально однократно (или в сочетании с доксициклином по 100 мг дважды в день перорально в течение 7 дней) [61]. Использование двойной терапии также обусловлено тем фактом, что в 40% случаев урогенитальная гонококковая инфекция сопровождается хламидийной инфекцией [80].

8. Септический артрит протезированных суставов. За последние пять лет улучшение техники и периоперационной подготовки позволило снизить риск заражения до 1% для эндопротезов тазо-

бедренного и 0,7% — коленного сустава [81]. Тем не менее, возрастающее число выполняемых операций означает увеличение абсолютного числа инфекционных осложнений в протезированных суставах, что создает существенные затраты в системе здравоохранения во всем мире. Безусловно, консервативное хирургическое лечение с сохранением импланта приобретает огромное значение и для сохранения качества жизни пациента, и для снижения дополнительных финансовых затрат. Исследования последних десятилетий направлены на изучение методики DAIR (Debridement, Antibiotics, Irrigation, Retention) и определения групп пациентов, которым можно использовать данный протезосохраняющий подход. Критерии отбора пациентов для DAIR предложены W. Zimmerli и соавт. в 2004 г. [17]. Не углубляясь в хирургическую составляющую DAIR, отметим, что лучший эффект наблюдался у пациентов с признаками СА на протяжении не более трех недель. При этом имплант должен сохранять свою стабильность, состояние мягких тканей быть удовлетворительным и использоваться должны только соответствующие антибактериальные препараты. Отметим, что при лечении СА на основе DAIR (исследование на выборке из 67 пациентов) получено излечение и сохранение импланта в целом в 57,3% случаев [82]. В том случае, когда проводили более жесткую выборку пациентов, подходящих по критериям Zimmerly W. для проведения DAIR, величина успеха возрастала до 68%. Таким образом, независимыми факторами эффективности лечения были признаны: отбор пациентов в группу DAIR с использованием жестких критериев: ОШ=4,13 (2,02–8,40) и длительность антибактериальной терапии более 48 недель: ОШ=3,56 (1,47–8,59) [83].

СА протезированных суставов отличается тем, что наиболее частым этиологическим агентом являются медленно растущие и продуцирующие биопленки микроорганизмы. К настоящему времени существует слишком мало доказательств, чтобы дать окончательные рекомендации по выбору стартового антибактериального средства и продолжительности антибактериальной терапии. Приведем доступные исследования по использованию тех или иных схем антибиотикотерапии и согласимся с мнением о том, что эмпирически выбранную схему лечения целесообразно скорректировать после получения результатов культурального исследования интраоперационного материала.

С учетом того, что рифампицин обладает бактерицидной активностью в отношении стафилококков, образующих бактериальные пленки, данный препарат был одним из первых, применявшихся для лечения перипротезных СА. Однако микро-

организмы быстро вырабатывают устойчивость к рифампицину, поэтому монотерапия данным антибактериальным препаратом проводиться не должна. Рассмотрена эффективность комбинированной терапии (в среднем 70,4 дня) рифампицином с линезолидом (длительность использования линезолида в среднем составила 44,5 дня). При наблюдении за 39 пациентами в течение в среднем 2,5 лет количество рецидивов в группе комбинированной терапии составило 12%, а в группе монотерапии рифампицином — 27%. Однако при использовании линезолида возникало значительное количество (38%) НЛР [84].

Предложена также комбинированная терапия рифампицином с фузидовой кислотой на фоне хирургической санации. При наблюдении за 43 пациентами со стафилококковой инфекцией имплантов в течение 33,5 месяцев первичная неэффективность зарегистрирована у 9 пациентов, кумулятивная эффективность в течение года у оставшихся составила 86%, в течение 2 лет — 77%. Факторами неэффективности явились: выделение MRSA, проведение только одной или, наоборот, четырех и более санаций сустава, длительность антибактериальной терапии менее 90 дней [85].

Другой возможностью антибактериальной терапии является использование новых фторхинолонов (левофлоксацина, моксифлоксацина). При наблюдении за 48 пациентами, получившими наряду с хирургическим лечением (77%) терапию моксифлоксацином (400 мг в сут в течение 3 мес.), в среднем в течение 716 дней по поводу острых и хронических перипротезных инфекций, где этиологическими факторами выступали MSSA (33 человека) и коагулазонегативные стафилококки (15 человек), были получены следующие результаты: сохранение импланта у 43,8%; показатель излечения в целом — у 82,6%, у пациентов с сохранением импланта — у 71,4% больных. В 6 случаях рецидива все микроорганизмы оказались чувствительными к хинолонам [86].

И, наконец, при подтвержденном этиологическом агенте W. Zimmerli с соавт. разработали схему терапии инфекционных артритов, ассоциированных с эндопротезами суставов [17]:

- MSSA: флуклоксациллин (2,0 г в/в через 6 ч) + рифампицин (450 мг в/в или внутрь через 12 ч) — 2 недели; далее рифампицин (450 мг внутрь через 12 ч) + ципрофлоксацин (750 мг внутрь через 12 ч) или левофлоксацин (500 мг внутрь через 12 ч)
- MRSA: ванкомицин (1,0 г в/в через 12 ч) + рифампицин (450 мг в/в или внутрь через 12 ч) — 2 недели; далее рифампицин (450 мг внутрь через

12 ч) + ципрофлоксацин (750 мг внутрь через 12 ч) или левофлоксацин (500 мг внутрь через 12 ч), или тейкопланин (400 мг в/в или в/м через 24 ч), или фузидовая кислота (500 мг внутрь через 8 ч), или миноциклин (100 мг внутрь через 12 ч).

- *Streptococcus* spp.: цефтриаксон (2,0 г в/в через 24 ч) — 4 недели; далее амоксициллин (750–1000 мг внутрь через 8 ч).

- *Enterococcus* spp.: амоксициллин (2,0 г в/в через 4–6 ч) + гентамицин — 2–4 недели; далее амоксициллин (750–1000 мг внутрь через 8 ч).

- *Pseudomonas aeruginosa*: цефтазидим (2,0 г в/в каждые 8 ч) или цефепим + аминогликозид — 2 недели; далее ципрофлоксацин (750 мг внутрь через 12 ч).

- Анаэробная инфекция: клиндамицин 600 мг в/в через 6–8 ч; далее клиндамицин 300 мг внутрь через 6 ч.

Общая продолжительность лечения в данной схеме составляет 3 месяца у пациентов с имплантом тазобедренного сустава и 6 месяцев — коленного [17].

III. Длительность антибактериальной терапии септического артрита

Вопрос о длительности антибактериальной терапии окончательно не решен [55]. Предлагается учитывать конкретную клиническую ситуацию, микробиологическую характеристику, динамику острофазовых показателей. Но даже по данным существующих исследований и в соответствии с имеющимися рекомендациями, курс антибактериальной терапии, по мнению разных авторов, может варьировать от 3–4 недель и более при СА нативных суставов [58] до 12–48 месяцев терапии при перипротезном СА [83, 85, 86]. Возможность использования в качестве стартовой терапии пероральных или парентеральных антибиотиков, сроки перевода пациентов с парентерального введения на пероральное зависят от клинических рекомендаций соответствующих стран и от конкретной клинической ситуации. Так, руководящие инструкции Великобритании рекомендуют использование в течение первых двух недель парентеральный путь введения с дальнейшим 4-недельным приемом препаратов перорально для нативных суставов и не менее чем 6-месячным курсом для протезированных коленных и 3-месячной длительностью курса при протезированных тазобедренных суставах [17, 87].

Всеми авторами признается, что для гонококкового артрита достаточно 7–14 дней антибактериальной терапии.

I. Усқау с соавт. [88] на примере 169 эпизодов СА попытались оценить различные факторы, ока-

зывающие влияние на необходимую длительность терапии данного заболевания. При этом учитывалась частота развития рецидивов артрита в 12% случаев. Значимое увеличение шансов для рецидива было связано с наличием грамтрицательной этиологии инфекции — ОШ=5,9 (1,4–25,3), иммуносупрессии — ОШ=5,3 (1,3–22,0) и с отсутствием дренирования. В то же время размер пораженного сустава, число дренажей, выполненная артротомия против артроскопического дренажа и самое важное наблюдение — продолжительность антибиотикотерапии в целом и длительность внутривенного использования антибиотиков, по данным авторов, не влияли на развитие рецидивов. Так, семь дней внутривенной терапии имели такой же показатель успеха, как 8–21 день и более. При общей продолжительности антибактериального лечения 14 дней и менее был получен тот же самый результат, как при 15–28-дневной или более терапии. Однако данное исследование нельзя брать за руководство, так как имеются значимые ограничения: оно было ретроспективным, одноцентровым, с гетерогенной популяцией пациентов [88].

IV. Использование глюкокортикоидных препаратов в лечении септического артрита

Существующие рекомендации запрещают проводить терапию глюкокортикоидными препаратами при септических артритах. Однако при внутрисуставном введении глюкокортикоидных препаратов животным с экспериментальным стафилококковым артритом было отмечено существенное снижение выраженности воспаления в суставе [89, 90].

Течение и прогноз септического артрита

О трудностях диагностики СА и недостаточной настороженности врачей в отношении СА свидетельствует задержка в постановке диагноза и обеспечении антибактериальной терапии, что признается большинством исследователей. Наибольшие сроки при постановке диагноза СА описаны для пациентов с предшествующей историей РА: постепенное начало симптомов инфекционного воспаления, наличие стерильных суставов наряду с инфицированными являются причинами отсроченной диагностики СА. W.D. Blackburn с соавт. [57] и J.M. Nolla с соавт. [13] сообщали о средней задержке в постановке диагноза, равной 7,3–16 дням. В последующем диагноз зачастую был поставлен интуитивно во время артроцентеза или внутрисуставной инъекции. Также отсроченность в диагностике, достигающая 57 дней и более, типична для СА, связанных с инфицированием *M. tuberculosis* [24].

Известно, что важнейшими неблагоприятными исходами СА являются: снижение функции суставов, развитие системных осложнений (септический шок, абсцесс мозга, острый тубулярный некроз и проч.) и смерть пациентов [1]. Функциональные нарушения наблюдались у 40–92% больных, перенесших СА [13, 23]. V.C. Weston и соавт. [2] установили значимые факторы, негативно влияющие на конечную функцию суставов: проведение открытого дренирования сустава — ОШ=3,74 (2,47–5,67), наличие в анамнезе сахарного диабета — ОШ=2,71 (1,41–5,22), возраст пациента старше 65 лет — ОШ=1,54 (1,09–2,18), стрептококковый генез СА — ОШ=2,18 (1,27–3,75), другая грамположительная флора — ОШ=1,68 (1,14–2,46). Закрытое дренирование сустава обладает протективным действием в отношении сохранения функции сустава — ОШ=0,41 (0,26–0,63) [2].

Летальные исходы регистрировались у больных РА и развившимися СА в 16,7–36,4% случаев [13, 14, 24], что существенно чаще, чем у пациентов без предшествующего анамнеза РА — 7,1–20% [13, 14]. Смертность на фоне имеющихся ревматических болезней при полиартикулярном характере СА достигала 30–50%, тогда как при моноартритическом инфекционном артрите — только 15% [14, 23].

В том же исследовании V.C. Weston и соавт. [2] продемонстрированы факторы, связанные с летальным исходом: отсроченная постановка диагноза — ОШ=3,26 (1,77–5,99), возраст пациента старше 65 лет — ОШ=5,05 (2,84–8,99), полиартикулярный характер поражения — ОШ=2,37 (1,30–4,35), участие в процессе локтевого сустава — ОШ=2,01 (1,22–3,31). Относительно благоприятными факторами в отношении сохранения жизни пациента являются проведение открытого дренажа сустава — ОШ=0,16 (0,08–0,31) и поражение плечевого сустава — ОШ=0,26 (0,09–0,78).

Антибиотикопрофилактика

Если перипротезный инфекционный процесс возникает в течение года после оперативного лечения, то считается, что он связан непосредственно с процедурой имплантации. По данным ряда исследований, при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава ожидаемая распространенность инфекций в области операционной раны составляет 0,25–1%, в области коленного сустава — 0,4–2% [91, 92].

Причина инфекций в течение первого года преимущественно связана с прямым заражением с поверхности кожи или инокуляцией экзогенных микроорганизмов из воздуха в момент операции. Наиболее распространенными бактериями являются

S. aureus и *S. epidermidis*. В качестве редких патогенов были описаны и другие микроорганизмы, которые могут быть частью нормальной кожной флоры: *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., грамотрицательные микроорганизмы — *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp.

В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации хирургов-ортопедов (AAOS) 2008 г., препаратами выбора для периоперационной профилактики являются цефазолин (1,0 г для лиц с массой тела до 80 кг и 2,0 г для пациентов с большей массой тела) или цефуроксим 1,5 г. При подтвержденной аллергии на β -лактамы могут быть использованы клиндамицин (600–900 мг) или ванкомицин. При известной колонизации MRSA или при ранее перенесенном инфекционном процессе, ассоциированном с MRSA, предпочтение отдается ванкомицину.

Из-за длительного времени инфузии ванкомицин следует начинать за два часа. Продолжительность профилактического применения антибиотиков не должна превышать 24-часовой послеоперационный период [94].

Пациент после проведенного эндопротезирования относится к группе риска развития гематогенного инфицирования имплантов. Риск зависит от характеристик пациента и медицинской ситуации, с которой сталкивается больной. P. Krijnen с соавт. [95] предложили алгоритм расчета вероятности СА с учетом данных факторов. Первоначально был определен индекс восприимчивости, который соответствует при наличии эндопротезов коленных или тазобедренных суставов 2 баллам, при сопутствующем РА—1 баллу, при коморбидности — 1 баллу, при возрасте 80 лет и старше — 1 баллу. В дальнейшем авторами был рассчитан риск развития инфекционного артрита (таблица) [95].

Таким образом, максимальный риск гематогенного СА при наличии протезированных суставов наблюдается при инфекционных поражениях кожи, соответственно для данной когорты пациентов вторичная антибиотикопрофилактика является наиболее актуальной задачей.

Однако единой позиции в отношении групп отбора и схем вторичной антибиотикопрофилактики у лиц с протезированными суставами при ряде инвазивных процедур не существует. Приведем для примера несколько документов последних лет, касающихся антибиотикопрофилактики (АБП) у пациентов с эндопротезами при выполнении им стоматологических вмешательств.

• Совместные рекомендации Американской стоматологической ассоциации и Американской академии ортопедической хирургии (ADA/AAOS).

Риск развития инфекционного артрита

Индекс восприимчивости	Инфекции кожи	Мочевые и респираторные инфекции	Инвазивные медицинские процедуры
0	0,03 (0,009–0,1)	0,004 (0,001–0,03)	0,001
1	0,08 (0,03–0,3)	0,01 (0,002–0,08)	0,003
2	0,2 (0,1–0,6)	0,03 (0,009–0,02)	0,008
3	0,6 (0,4–1,0)	0,09 (0,03–0,4)	0,02
4	2 (1–4)	0,2 (0,1–1)	0,06

Антибиотикопрофилактика показана в первые 2 года после имплантации сустава всем пациентам, после 2 лет — при предшествующей перенесенной инфекции искусственного сустава, воспалительных артропатиях, сахарном диабете I типа, гемофилии, иммуносупрессии, злокачественном заболевании в анамнезе или в настоящее время [96].

- *Американская академия ортопедической хирургии.* АБП показана для всех пациентов с эндопротезами коленных или тазобедренных суставов, относящихся к группам высокого риска по бактериемии [97]. К группам высокого риска специалисты отнесли: экстракцию зуба, пародонтальную хирургию, эндодентальные вмешательства, профилактические стоматологические процедуры (гигиена полости рта) при ожидаемом кровотечении. Среди пациентов к группам высокого риска относятся больные с воспалительными артропатиями, иммуносупрессией, при наличии злокачественных опухолей, ВИЧ-инфекции, диабета I типа, гемофилии, кахексии, а также при наличии в анамнезе инфекции протеза.

- *Британская ортопедическая ассоциация.* АБП может рассматриваться у пациентов с эндопротезами и сопутствующим сахарным диабетом, ревматоидным артритом, гемофилией, злокачественными опухолями или когда лечение зубов является инвазивным, сложным и длительным (более 45 мин) [98].

- *Швейцарское общество инфекционистов.* АБП предусмотрена только для пациентов, перенесших имплантацию в течение последних 12 мес. [99].

Предлагаемый Американской стоматологической ассоциацией и Американской академией хирургов-ортопедов режим антибиотикопрофилактики при стоматологических вмешательствах выглядит нижеследующим образом.

- пациенты, не имеющие аллергии на пенициллин: цефалексин или амоксициллин 2,0 г внутрь за 1 ч до стоматологической процедуры. В случае невозможности приема перорально: цефазолин 1,0 г или ампициллин 2,0 г внутримышечно или внутривенно за 1 час до процедуры.

- при аллергии на пенициллин: клиндамицин 600 мг внутрь за 1 ч до стоматологической процедуры. В случае невозможности приема перорально: 600 мг внутривенно за 1 ч до процедуры.

Не существует общепринятых рекомендаций при проведении инвазивных урологических, эндоскопических или дерматологических вмешательств у лиц с протезированными суставами. В качестве локальных актов приведем данные Центра ортопедической хирургии (Коннектикут). При любых урологических инвазивных вмешательствах рекомендовано однократное использование фторхинолона (например ципрофлоксацин 500 мг; левофлоксацин 500 мг; офлоксацин 400 мг) за 1–2 часа до операции, либо комбинация ампициллина 2 г внутривенно (или при аллергии на ампициллин — ванкомицина 1 г внутривенно за 1–2 часа) с гентамицином 1,5 мг/кг внутривенно за 30–60 минут до операции [100].

Американское общество эндоскопической гастроэнтерологии рекомендует проводить следующую антибиотикопрофилактику всем лицам с эндопротезами суставов перед предстоящей эндоскопической процедурой:

- амоксициллин 2,0 г внутрь за 1 час до вмешательства или при невозможности перорального приема ампициллин 2,0 г внутривенно/внутримышечно;

- при аллергии на пенициллины: клиндамицин 600 мг внутрь за 1 час до процедуры. Альтернатива: цефалексин или цефадроксил 2,0 г внутрь, или азитромицин, или кларитромицин 500 мг внутрь за 1 час до вмешательства. При невозможности перорального приема: клиндамицин 600 мг внутривенно или цефазолин 1,0 г внутривенно за 30 минут до процедуры [100].

Заключение

Септический артрит является неотложной медицинской ситуацией, которая требует проведения быстрой и точной диагностики и лечения с целью снижения функциональной недостаточности суставов, уменьшения риска системных осложнений

и смертности. Преморбидные воспалительные заболевания суставов, особенно ревматоидный артрит и ортопедические процедуры являются главными факторами риска развития септического артрита. Основными методами диагностики остаются: исследование синовиальной жидкости на цитоз и клеточный состав, бактериологическое исследование синовиальной жидкости. Перспективным методом диагностики может явиться оценка концентрации прокальцитонина в синовиальной жидкости. *S. aureus* сохраняет свою ведущую роль в качестве возбудителя инфекции, однако в зависимости от клинической ситуации в этиологии могут иметь значение и другие микроорганизмы. Наряду

с обязательным дренированием суставной полости большое значение в ведении больных с СА имеет правильный выбор эмпирической антибиотикотерапии. Вопрос о длительности проводимого антибактериального лечения окончательно не решен, критерии прекращения не разработаны. Наличие эндопротезов суставов относит пациентов в группу риска по развитию гематогенного септического артрита протезированных суставов, в связи с чем большинством согласительных документов предусмотрено проведение антибиотикопрофилактики при стоматологических, урологических и эндоскопических вмешательствах.

Литература

- Gupta M.N., Sturrock R.D., Field M.A. Prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology* 2001; 40:24-30.
- Weston V.C., Jones A.C., Bradbury N., et al. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:214-19.
- Geirsson A.J., Statkevicius S., Vi'kingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections *Ann Rheum Dis* 2008; 67:638-43.
- Kaandorp J.E., Dinant J., van de Laar A.F.J., et al. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:470-75.
- Kellgren J.H., Ball J., Fairbrother R.W., Barnes K.L. Suppurative arthritis complicating rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1958; 1(5081):1193-200.
- Galloway J.B., Hyrich K.L., Mercer L.K., et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1810-4.
- Favero M., Schiavon F., Riato L., et al. Rheumatoid arthritis is the major risk factor for septic arthritis in rheumatological settings. *Autoimmun Rev* 2008; 8(1):59-61.
- Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2287-93.
- Edwards C.J., Cooper C., Fisher D., et al. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1151-7.
- Dolganiuc A., Stavaru C., Anghel M., et al. The migratory and phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2000; 59(1-2):43-53.
- Mahowald M.L. Animal models of infectious arthritis. *Clin Rheum Dis* 1986; 12(2):403-21.
- Wilton J.M., Gibson T., Chuck C.M. Defective phagocytosis by synovial fluid and blood polymorphonuclear leucocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1978; Suppl:25-36.
- Nolla J.M., Gómez-Vaquero C., Fiter J., et al. Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a detailed analysis of 10 cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30(2):121-6.
- Dubost J.J., Fis I., Soubrier M., Lopitiaux R., et al. Septic arthritis in rheumatoid polyarthritis. 24 cases and review of the literature *Rev Rhum Ed Fr* 1994; 61(3):153-65.
- Yu K.H., Luo S.F., Liou L.B., et al. Concomitant septic and gouty arthritis-an analysis of 30 cases. *Rheumatology* 2003; 42:1062-6.
- Kaandorp C.J., Krijnen P., Moens H.J., et al. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum* 1997; 40(5):884-92.
- Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P.E. Prosthetic-Joint Infections *N Engl J Med* 2004; 351:1645-54.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe, 1990-2009. Stockholm: ECDC; 2011.
- Kerle K.K., Mascola J.R., Miller T.A. Disseminated gonococcal infection. *Am Fam Physician* 1992; 45(1):209-14.
- Takahashi S., Takeyama K., Kunishima Y., et al. Incidence of sexually transmitted diseases in Hokkaido, Japan, 1998 to 2001. *J Infect Chemother* 2004; 10:163-7.
- Belkacem A., Caumes E., Ouanich J., et al. Working Group FRA-DGI. Changing patterns of disseminated gonococcal infection in France: cross-sectional data 2009-2011. *Sex Transm Infect* 2013; 89(8):613-5.
- Dubost J.J., Fis I., Denis P., et al. Polyarticular septic arthritis. *Medicine* 1993; 72(5):296-310.
- Gardner G.C., Weisman M.H. Pyarthrosis in patients with rheumatoid arthritis: a report of 13 cases and a review of the literature from the past 40 years *Am J Med* 1990; 88:503-11.
- Mateo Soria L., Miquel Nolla Solé J., Rozadilla Sacanell A., et al. Infectious arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51(3):402-3.

25. Gordon Rachel J., Lowy Franklin D. bacterial infections in drug users. *N Engl J Med* 2005; 353:1945-54.
26. Brancos M.A., Peris P., Miro J.M., et al. Septic arthritis in heroin addicts. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21:81-7.
27. Allison D.C., Holtom P.D., Patzakis M.J., Zalavras C.G. Microbiology of bone and joint infections in injecting drug abusers. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468(8):2107-12.
28. Al-Nammari S.S., Bobak P., Venkatesh R. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* versus methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* adult haematogenous septic arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007; 127(7):537-42.
29. Frazee B.W., Fee C., Lambert L. How common is MRSA in adult septic arthritis? *Ann Emerg Med* 2009; 54(5):695-700.
30. Ross J.J., Davidson L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic arthritis: an emerging clinical syndrome. *Rheumatology* 2005; 44:1197-8.
31. Fangtham M., Baer A.N. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* arthritis in adults: case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41(4):604-10.
32. O'Brien J.P., Goldenberg D.L., Rice P.A. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine* 1983; 62:395-406.
33. Gristina A.G. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987; 237:1588-95.
34. Carpenter C.R., Schuur J.D., Everett W.W., Pines J.M. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med* 2011; 18(8):781-96.
35. Stumpe K.D., Strobel K. Osteomyelitis and arthritis. *Semin Nucl Med* 2009; 39(1):27-35.
36. Margaretten M.E., Kohlwes J., Moore D., Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 297:1478-88.
37. Yi P.H., Cross M.B., Moric M., et al. The 2013 Frank Stinchfield Award: Diagnosis of infection in the early postoperative period after total hip arthroplasty *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472(2):424-9.
38. Coutlakis P.J., Roberts W.N., Wise C.M. Another look at synovial fluid leukocytosis and infection. *J Clin Rheumatol* 2002; 8(2):67-71.
39. Trampuz A., Hanssen A.D., Osmon D.R. et al. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004; 117:556-62.
40. Ghanem E., Parvizi J., Burnett R.S. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90:1637-43.
41. Della Valle C.J., Sporer S, M., Jacobs J, J. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007; 22(Suppl 2):90-3.
42. Schinsky M.F., Della Valle C.J., Sporer S.M. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90:1869-75.
43. Hügle T., Schuetz P., Mueller B. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(3):453-6.
44. Fottner A., Birkenmaier C., von Schulze Pellengahr C., et al. Can serum procalcitonin help to differentiate between septic and nonseptic arthritis? *Arthroscopy*. 2008; 24(2):229-33.
45. Wahong D., Liao Q., Liao Q., et al. Procalcitonin levels in fresh serum and fresh synovial fluid for the differential diagnosis of knee septic arthritis from rheumatoid arthritis, osteoarthritis and gouty arthritis. *Exp and Ther Med* 2014; 8:1075-80.
46. Hindle P., Davidson E., Biant L.C. Septic arthritis of the knee: the use and effect of antibiotics prior to diagnostic aspiration *Ann R Coll Surg Engl* 2012; 94:351-5.
47. Atkins B.L., Athanasou N., Deeks J.J., et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision Arthroplasty *J Clin Microbiol* 1998; 36:2932-9.
48. Jalava J., Skurnik M., Toivanen A., et al. Bacterial PCR in the diagnosis of joint infection. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:287-9.
49. Tarkin I.S., Henry T.J., Fey P.I., et al. PCR rapidly detects methicillin-resistant staphylococci periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res* 2003:89-94.
50. Nijhof M.W., Oyen W.J., van Kampen A., et al. Evaluation of infections of the locomotor system with indium-111-labeled human IgG scintigraphy. *J Nucl Med* 1997; 38:1300-5.
51. Karchevsky M., Schweitzer M.E., Morrison W.B., Parellada J.A. MRI findings of septic arthritis and associated osteomyelitis in adults. *Am J Roentgenol* 2004; 182:119-22.
52. Tigges S., Stiles R.G., Roberson J.R. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:377-80.
53. Nagoya S., Kaya M., Sasaki M., et al. Diagnosis of periprosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90:140-4.
54. Newman J.H. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis* 1976; 35:198-205.
55. Coakley G., Mathews C., Field M., et al.; British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults *Rheumatology* 2006; 45(8):1039-41.
56. Parvizi J., Zmistowski B., Berbari E.F., et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:2992-4.
57. Blackburn W.D., Dunn T.L., Alarcon G.S. Infection versus disease activity in rheumatoid arthritis: eight years' experience. *South Med J* 1986; 79:1238-41.
58. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52:285-92.

59. Clerc O., Prod'homme G., Greub G., et al. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy J Antimicrob Chemother 2011; 66:1168-73.
60. Mathews C. J., Kingsley G., Field M., et al. Management of septic arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis 2007; 66:440-5.
61. Sharff Katie A., Richards Eric P., Townes John M. Clinical management of septic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2013; 15:332.
62. Senneville E., Legout L., Valette M., et al. Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. Clin Ther 2006; 28:1155-63.
63. Rao N., Hamilton C.W. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. Diagn Microbiol Infect Dis 2007; 59:173-9.
64. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom. J Antimicrob Chemother 2009; 63:849-61.
65. Jahoda D., Nyc O., Pokorný D., et al. Linezolid in the treatment of antibiotic-resistant gram-positive infections of the musculoskeletal system. Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2006; 73:329-33.
66. French G. Safety and tolerability of linezolid. J Antimicrob Chemother 2003; 51(Suppl 2):ii45-53.
67. Woytowish M.R., Maynor L.M. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. Ann Pharmacother 2013; 47(3):388-97.
68. Moise P.A., Forrest A., Birmingham M.C., et al. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, OIII who have failed to respond to, vancomycin. J Antimicrob Chemother 2002; 50:1017-26.
69. Tsiodras S., Gold H.S., Sakoulas G., et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. Lancet 2001; 358:207-8.
70. Rybak M.J., Hershberger E., Moldovan T., et al. *In vitro* activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:1062-6.
71. Falagas M.E., Giannopoulou K.P., Ntziora F., Papagelopoulos P.J. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. Int J Antimicrob Agents 2007; 30(3):202-9.
72. Dailiana Z., Bindschedler M., Timerman A., et al. Daptomycin in the treatment of septic arthritis: high success rates in 6 years' clinical experience of EU-CORESM. ESCMID, April 29, 2013.
73. Drew R.H., Perfect J.R., Srinath L., et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin-dalfopristin in patients intolerant of OIII failing prior therapy. J Antimicrob Chemother 2000; 46:775-84.
74. Polenakovik H.M., Pleiman C.M. Ceftaroline for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: case series and review of the literature. Int J Antimicrob Agents 2013; 42:450-5.
75. Yahav D., Lador A., Paul M., Leibovici L. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2011; 66(9):1963-71.
76. Yin L.Y., Lazzarini L., Li F., et al. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. J Antimicrob Chemother 2005; 55:995-1002.
77. Twilla J.D., Gelfand M.S., Cleveland K.O., et al. Telavancin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. J Antimicrob Chemother 2011; 66:2675-7.
78. CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2014/2014-std-guidelines-peer-reviewers-08-20-2014.pdf>
79. The 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults recommends dual antimicrobial therapy. Eurosurveillance Edition 2012; Vol. 17/ Issue 47 Article 5.
80. Abraham S., Poehlmann C., Spornraft-Ragaller P. Gonorrhoea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. J Dtsch Dermatol Ges. 2013; 11(3):241-9.
81. 5th Report of the Mandatory Surveillance of Surgical Site Infection in Orthopaedic Surgery. http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1259151994683 (9 March 2010, date last accessed).
82. Cobo J., Miguel L.G., Euba G. et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. Clin Microbiol Infect 2011; 17(11):1632-7.
83. Pensotti C., Nacinovich F., Guzzi L., et al. Stambouliau on behalf of the Bone and Joint Infection Working Group, FUNCEI Debridement and implant retention (DAIR) in prosthetic joint infection (PJI): experience of a bone and joint infection working group in Argentina. Available at: https://www.escmid.org/escmid_eP821.
84. Morata L., Senneville E., Bernard L., et al. A retrospective review of the clinical experience of linezolid with OIII without rifampicin in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. Infect Dis Ther 2014.
85. Peel T.N., Buising K.L., Dowsey M.M., et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57:350-5.
86. San Juan R., Garcia-Reyne A., Caba P., et al. Safety and efficacy of moxifloxacin monotherapy for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:5161-6.
87. Gerald L., Mandell J.E.B., Raphael D. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill, Livingstone, Elsevier; 2010.

88. Uçkay I., Tovmirzaeva L., Garbino J., et al. Short parenteral antibiotic treatment for adult septic arthritis after successful drainage. *Int J Infect Dis* 2013; 17(3):e199-205.
89. Wysenbeek A.J., Volchek J., Amit M., et al. Treatment of staphylococcal septic arthritis in rabbits by systemic antibiotics and intra-articular corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:687-90.
90. Lane S., Merry P. Intra-articular corticosteroids in septic arthritis: beneficial OIII barmy? *Ann Rheum Dis* Mar 2000; 59(3):240.
91. Ridgeway S., Wilson J., Charlet A., et al. Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87:844-50.
92. Mahomed N.N., Barrett J., Katz J.N., et al. Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:1222-8.
93. Forse R.A., Karam B., MacLean L.D., Christou N.V. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 1989; 106:750-7.
94. Prokuski L., Clyburn T.A., Evans R.P., Moucha C.S. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *Instr Course Lect* 2011; 60:545-55.
95. Krijnen P., Kaandorp C.J.E., Steyerberg E. W., et al. Antibiotic prophylaxis for haematogenous bacterial arthritis in patients with joint disease: a cost effectiveness analysis *Ann Rheum Dis* 2001; 60:359-366.
96. American Dental Association; American Academy of Orthopedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc* 2003; 134:895-8.
97. American Academy of Orthopedic Surgeons. Information statement: antibiotic prophylaxis for bacteremia in patients with joint replacements. Available at: <http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1033.asp>
98. Seymour R.A., Whitworth J.M., Martin M. Antibiotic prophylaxis for patients with joint prostheses: still a dilemma for dental practitioners. *Br Dent J* 2003; 194:649-53.
99. Rossi M., Zimmerli W., Furrer H., et al. Antibiotic prophylaxis for late blood-borne infections of joint prostheses. (Article in German and French). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2005; 115:571-9.
100. Mazzara T. Antibiotic Prophylaxis for Patients with Total Joint Replacements. Available at: http://www.orthoontheweb.com/pdfs/Total_Joint_Replacement_Antibiotic_Prophylaxis.pdf