

УДК 616.72-092.28-036.8

Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов

С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, М.В. Краснова, А.Н. Рукина,
В.В. Тишина, Е.М. Полякова, С.С. Торопов

ФГБУ «Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Выявление наиболее эффективных антибиотиков для терапии стафилококковых имплант-ассоциированных инфекций после эндопротезирования крупных суставов на основе изучения антибиотикорезистентности клинических штаммов *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*.

Материал и методы. Исследован профиль антибиотикорезистентности у 535 клинических изолятов *S. aureus* и 211 *S. epidermidis*, выделенных с удаленных металлоконструкций и из образцов биологического материала от пациентов с инфекцией протезированного сустава (ИПС). Чувствительность к 14 антибиотикам тестировали в соответствии с критериями EUCAST, версия 1.3. Статистический анализ данных проводили по Z-критерию стандартного нормального распределения для оценки разности между долями.

Результаты. 23,9% штаммов *S. aureus* и 56,6% штаммов *S. epidermidis* были метициллинорезистентными (MR). Штаммов, устойчивых к ванкомицину, тейкопланину и линезолиду, не выявлено. К фузидовой кислоте был устойчив один штамм. К фосфомицину были чувствительны около 90% всех штаммов, к ко-тримоксазолу – около 80% штаммов MRSA. Рифампицин был активен в отношении 74–75% MR-штаммов стафилококков обоих видов.

Метициллиночувствительные (MS) штаммы *S. epidermidis* по сравнению с MS *S. aureus* были более устойчивы ко всем антибиотикам. Установлены различия в профиле резистентности MR штаммов обоих видов: устойчивые к клиндамицину и моксифлоксацину преобладали среди MRSA; устойчивые к эритромицину, тетрациклину и ко-тримоксазолу – среди MRSE.

Выводы. Основные возбудители ИПС, *S. aureus* и *S. epidermidis*, в значительной доле случаев резистентны к метициллину и к антибиотикам других групп, что в совокупности с патогенетическими особенностями параэндопротезной инфекции представляют собой очень серьезную клиническую проблему. Комбинированная антимикробная терапия – основной путь достижения антистафилококкового бактерицидного эффекта и воздействия на микробные биопленки и внутриклеточно расположенные возбудители. Наиболее перспективны комбинации ванкомицина или линезолида с одним из перечисленных препаратов – фосфомицином, рифампицином, ко-тримоксазолом или гентамицином.

Ключевые слова: инфекция протезированного сустава, *S. aureus*, *S. epidermidis*, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, MRSA, MRSE.

Контактный адрес:
Светлана Анатольевна Божкова
Эл. почта: clinpharm-rniito@yandex.ru

Local Antimicrobial Resistance Profile as a Basis for the Choice of Antimicrobial Therapy of Staphylococcal Prosthetic Joint Infections

S.A. Bozhkova, R.M. Tikhilov, M.V. Krasnova, A.N. Rukina, V.V. Tishina, E.M. Polyakova, S.S. Toropov

Russian Research Institute for Traumatology and Orthopedics, Saint-Petersburg, Russia

Objective. To determine the most effective antibiotics for therapy of infectious complications of prosthetic joint implantation caused by *S. aureus* and *S. epidermidis*.

Materials and Methods. The antibiotic resistance profiles were determined for 535 clinical *S. aureus* and 211 *S. epidermidis* isolates. All the strains were isolated from the removed prosthesis and biological samples from patients with *prosthetic joint infection* (PJI). Susceptibility of clinical isolates was determined to 14 antibiotics according to EUCAST guidelines. Statistical analysis was performed using Z-criterion.

Results. 23,9% of *S. aureus* and 56,6% of *S. epidermidis* strains were *methicillin-resistant* (MR). It was not revealed any strain to be resistant to vancomycin, teicoplanin and linezolid. The only one strain was resistant to fusidic acid. About 90% of all strains tested were susceptible to fosfomicin and up to 80% of MRSA iso-

lates were susceptible to co-trimoxazole. Rifampicin was active against 74–75% of MR staphylococci. MRSA was found to be 14,3% and 24,7% more resistant than MRSE to clindamycin and moxifloxacin ($p < 0,05$); but less resistant to erythromycin, tetracycline and co-trimoxazole to 12,9–35,3% ($p < 0,05$).

Conclusion. The majority of staphylococci causing PJI were resistant to methicillin and other antibiotics. This fact together with pathogenesis of PJI is serious clinical problem. Combined antibacterial therapy may be more effective against staphylococci including intracellular and biofilm associated forms. Combination of vancomycin or linezolid with fosfomicin, rifampicin, co-trimoxazole or gentamicin seems to be more perspective.

Key words: prosthetic joint infection, *S. aureus*, *S. epidermidis*, antibiotic therapy, antibiotic resistance, MRSA, MRSE.

Введение

Эндопротезирование крупных суставов 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. Инфекция области хирургического вмешательства после эндопротезирования суставов может приводить к развитию хронического постимплантационного остеомиелита, инвалидизации больного, а в случае генерализации инфекции с развитием синдрома системной воспалительной реакции или сепсиса – к летальному исходу. Наилучших результатов в лечении *инфекции протезированного сустава* (ИПС) удается достичь, сочетая хирургическое вмешательство с длительной этиотропной терапией, эффективность которой – среди главных составляющих успеха [1]. По совокупности свойств, «идеальный» антибактериальный препарат для лечения парапротезной инфекции должен быть активным в отношении возбудителя у конкретного пациента, обладать бактерицидным типом действия, создавать высокие концентрации в костях, суставах и мягких тканях

при парентеральном и пероральном применении и иметь высокий профиль безопасности. К сожалению, в настоящее время для большинства антибиотиков нет не только доказательной базы, но и общедоступного экспериментального опыта по их применению при парапротезной инфекции [2].

Наиболее частыми возбудителями ИПС являются *Staphylococcus aureus* и *коагулазонегативные стафилококки* (КНС) [1]. При сохранении целостности эпителиальных покровов иммунокомпетентный организм успешно противостоит развитию стафилококковых инфекций. Однако иммунореактивность снижается в условиях травмы и хирургического стресса при тяжелых операциях, каковыми являются эндопротезирование суставов и реконструктивные операции на костях, особенно сопровождающиеся массивной кровопотерей; это способствует проявлению вирулентных свойств условно-патогенных микроорганизмов, вследствие чего развивается гнойно-септическая инфекция.

Staphylococcus aureus является одним из самых сложных возбудителей различных угрожающих жизни инфекций из-за его высокой вирулентности и способности адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды, в частности к действию антимикробных препаратов. По данным Health Protection Agency, за период с 1997 по 2005 г.

частота выделения *S. aureus* составила 41,4% при развитии инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) 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; коагулазонегативные стафилококки выделялись в 15,1, 20,7, 7,5 и 6,3% случаев указанных патологий соответственно. Наиболее часто из КНС при многих типах инфекций, включая остеомиелит и парапротезную инфекцию, выделяется *S. epidermidis* [3].

Известно, что природная чувствительность стафилококков к подавляющему большинству антибактериальных препаратов достаточно высока. Несмотря на это, антибактериальная терапия ИПС может представлять серьезную проблему из-за формирования у микроорганизмов антибиотикорезистентности и их способности к образованию микробных биопленок на поверхности имплантатов [1].

Наиболее трудными для лечения являются инфекции, вызванные метициллинорезистентными *S. aureus* (MRSA) и *S. epidermidis* (MRSE). Повсеместная распространенность MRSA и частота их выявления постоянно растет: в США в 2000 г. частота выделения MRSA в отделениях интенсивной терапии составила 53%, что на 29% выше аналогичного показателя в период 1995–1999 гг. [4]. В России в травматолого-ортопедических отделениях устойчивость к метицилину выявлена у 42,1% изолятов *S. aureus* [5]. Зарубежные исследователи отмечают увеличение роли MRSE в развитии имплант-ассоциированных инфекций. В случае невозможности выполнения радикальной санации гнойного очага с удалением имплантата высока вероятность хронизации инфекционного процесса, вызванного MRSE [6].

В условиях роста резистентности стафилококков к антибиотикам, часто используемым в клинической практике, особую значимость приобретает поиск возможных путей воздействия на полирезистентные микроорганизмы, среди них: применение новых поколений антибиотиков, таких как тигециклин, даптомицин, линезолид; использование эффективных комбинаций антибиотиков с усилением бактерицидного действия и с активностью в отношении как микробных биопленок, так и внутриклеточно расположенных бактерий.

Цель настоящего исследования: выявление наиболее эффективных антибиотиков в терапии стафилококковых имплант-ассоциированных инфекций после эндопротезирования крупных суставов

на основе изучения антибиотикорезистентности клинических штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных по чувствительности к антибиотикам 535 клинических штаммов *S. aureus* и 211 *S. epidermidis*, выделенных с удаленных металлоконструкций и из образцов биоматериала от пациентов, проходивших лечение по поводу глубокой ИОХВ после эндопротезирования крупных суставов, в отделении гнойной хирургии РНИИТО им. Р.Р. Вредена с января 2010 г. по ноябрь 2012 г.

Материалом для бактериологического исследования служили тканевые биоптаты, аспираты, раневое отделяемое, компоненты удаленных конструкций (эндопротезы, винты, пластины, цементные спейсеры и др.). Для исследования биоматериалов использовали метод прямого посева на питательные среды. Бактериологическое исследование удаленных компонентов включало обязательную деструкцию биопленки с помощью ультразвуковой обработки, с целью получения взвеси sessильных микробных клеток в качестве материала, подлежащего культуральному исследованию [7]. Видовую идентификацию штаммов выполняли с использованием микробиологического анализатора «Vitek 2» (BioMerieux).

Тестирование антибиотикочувствительности проводили на анализаторе «Vitek 2», а также диско-диффузионным методом с использованием агара Мюллера–Хинтон и дисков, содержащих следующие антибиотики: бензилпенициллин (BioMerieux, Франция), ванкомицин, гентамицин, клиндамицин, ко-тримоксазол, линезолид, моксифлоксацин, оксациллин, рифампицин, тетрациклин, фосфомицин, цефокситин, ципрофлоксацин и эритромицин (Oxoid, Великобритания). Кроме того, в отношении 64 штаммов MRSA и 96 MRSE, выделенных в 2012 г., были определены минимальные подавляющие концентрации (МПК) ванкомицина эпсилометрическим методом (Oxoid, Великобритания). Интерпретация результатов проводилась в соответствии с критериями EUCAST, версия 1.3.

Статистическую обработку выполняли с помощью MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США), для статистического анализа полученных данных был использован Z-критерий стандартного нормального распределения для оценки разности между долями [8].

Результаты

В общем пейзаже возбудителей ИОХВ за исследуемый период доля штаммов *S. aureus* составила

43,4%, *S. epidermidis* – 16%, участие других видов коагулазонегативных стафилококков не превышало 2,3%. Метициллинорезистентность выявлена у 23,9% штаммов *S. aureus* (MRSA) и более чем у половины (56,6%) штаммов *S. epidermidis* (MRSE). Анализ трехгодичной динамики частоты выделения MR изолятов от пациентов с парапротезной инфекцией показал последовательное снижение данного показателя на 6,4% для MRSA и на 16,3% – для MRSE (рис. 1).

Анализ антибиотикограмм штаммов стафилококков, включенных в исследование, свидетельствует о том, что в течение рассматриваемого периода чувствительность этих главных этиологических агентов, включая MR, сохраняется на уровне 100% к ванкомицину, тейкопланину, линезолиду и тигециклину. Также все исследованные стафилококки, за исключением одного штамма MRSE, были чувствительны к фузидовой кислоте. Не вызывали особой тревоги штаммы MSSA, резистентность которых была традиционно высока лишь к пенициллину (77%), однако показатели резистентности к прочим антибиотикам составили в среднем 3,1%, колеблясь в пределах 0,3–8,8%. Штаммы MSSE, по сравнению с MSSA, характеризовались существенно более низкими показателями ($p < 0,05$) устойчивости к бензилпенициллину (50,5%) и, напротив, к другим антибиотикам резистентность MSSE была выше и составила в среднем 14,9% (от 1,5 до 35,5%).

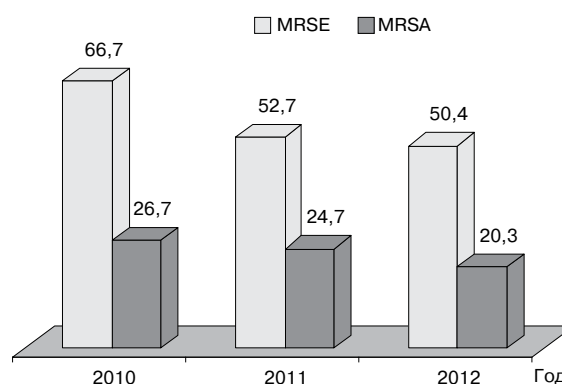


Рис. 1. Динамика частоты выделения MR штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* от пациентов с инфекцией протезированных суставов за период 2010–2012 гг., %

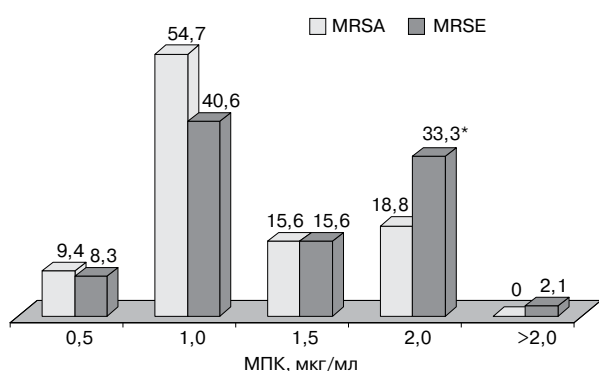
Гораздо менее обнадеживающими представляются профили чувствительности к антибиотикам у MR стафилококков (табл. 1). Устойчивость представителей обоих исследуемых видов была высокой к гентамицину и ципрофлоксацину (67–78%), к моксифлоксацину резистентность оказалась значимо выше у MRSA ($p < 0,05$), а к тетрациклину, ко-тримоксазолу, клиндамицину и эритромицину – у MRSE ($p < 0,05$).

Антибиотиком, наиболее активным после гликопептидов, линезолида и тигециклина, выступает фосфомицин, к которому были чувствительны около 90% всех исследованных штаммов. К ко-тримоксазолу, наряду с фосфомицином, сохраняют

Таблица 1. Сравнительные данные по частоте выделения резистентных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* – возбудителей парапротезной инфекции (в %)

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

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении MSSA и MSSE; ** – $p < 0,05$ при сравнении MRSA и MRSE.



* $p < 0,05$ при сравнении MRSA и MRSE

Рис. 2. Распределение штаммов MRSA и MRSE, выделенных от пациентов с параэндопротезной инфекцией, в зависимости от МПК ванкомицина

высокую чувствительность около 90% изолятов MRSA. Рифампицин сохранил активность в отношении 74–75% MR штаммов стафилококков обоих видов.

В отличие от диско-диффузионного метода, результаты которого характеризуют все исследованные штаммы как одинаково чувствительные к ванкомицину, с помощью метода эпсилометрии выявлена гетерогенность по МПК ванкомицина в отношении различных MR штаммов (рис. 2). Доля чувствительных к ванкомицину с МПК ≤ 1 мкг/мл составляла 64,1 и 48,9% штаммов MRSA и MRSE соответственно (см. рис. 2); при этом значения МПК ≥ 2 мкг/мл были выявлены у 18,8% изолятов MRSA и у 35,4% MRSE ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

В этиологии ИОХВ после эндопротезирования крупных суставов ведущая роль принадлежит стафилококкам. В случае участия в развитии инфекционного процесса MR штамма, основу терапии таких инфекций чаще всего составляют антистафилококковые бета-лактамы антибиотики. Развитие устойчивости стафилококков к ним связано либо с продукцией β -лактамаз, либо с наличием дополнительного пенициллинсвязывающего белка – ПСБ2а [9]. Стафилококковые β -лактамазы эффективно подавляются ингибиторами (клавуланатом, сульбактамом), поэтому амоксициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат могут использоваться для лечения стафилококковой парапротезной инфекции, что особенно удобно при антибактериальной терапии (АБТ) на амбулаторном этапе.

Большую проблему представляют штаммы *Staphylococcus* spp., обладающие геном *mecA*, кото-

рый кодирует продукцию белков ПСБ2а, обуславливающих клиническую устойчивость ко всем β -лактамам. Интенсивное изучение метициллинорезистентности в настоящее время во многом обусловлено высокой клинической значимостью данного феномена и повсеместным ростом частоты встречаемости MR штаммов стафилококков. Ранее нами было показано, что в период 2007–2009 гг. в отделении гнойной хирургии РНИИТО им. Р.П. Вредена частота выделения штаммов MRSA от больных с имплант-ассоциированной инфекцией менялась незначительно, составляя 32,8, 30,3 и 30,4%, в то время как частота выделения MRSE за тот же период возросла более чем вдвое: с 33,3 до 78,3% [10]. В последующие 3 года (2009–2012) в динамике частоты выделения MR штаммов наблюдалось ее снижение (причины которого требуют дальнейшего исследования) до 20,3% – MRSA и до 50,4% – MRSE.

Нами установлено, что штаммы *S. epidermidis*, по сравнению с *S. aureus*, характеризуются более высоким ($p < 0,05$) уровнем резистентности к метициллину (56,6% vs. 23,9%). Доступные терапевтические возможности для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных MR штаммами, крайне ограничены из-за полирезистентности госпитальных штаммов. Зачастую в арсенале антибиотиков против таких штаммов остаются активными лишь отдельные препараты. В нашем исследовании наибольшую активность продемонстрировали гликопептидный антибиотик ванкомицин, линезолид, тигециклин и фузидовая кислота.

Гликопептидные антибиотики во всех странах мира до настоящего времени остаются препаратами выбора при инфекциях, обусловленных штаммами MRSA и MRSE [11], несмотря на то что в последние годы многие авторы отмечают снижение эффективности ванкомицина при антибактериальной терапии инфекций, вызванных MR штаммами стафилококков, которые при изучении *in vitro* были охарактеризованы как чувствительные к ванкомицину [12, 13]. Причиной возможного снижения клинической эффективности ванкомицина может служить повышение его МПК в отношении отдельных штаммов стафилококков. Так, P. Moise-Broder с соавт. показали, что при лечении тяжелых MRSA-инфекций эффективность ванкомицина достигала 52,4% при значениях его МПК $\leq 0,5$ мкг/мл, при возрастании МПК до 1 мкг/мл эффективность действия ванкомицина снижалась до 29%, а при МПК 2 мкг/мл ванкомицин был эффективен только в 8% случаев [14].

По нашим данным (рис. 2), только в отношении 9,4% штаммов MRSA и 8,3% MRSE величина МПК ванкомицина не превышала 0,5 мкг/мл, а в

отношении 34,1% изолятов MRSA и 51% MRSE она составляла не менее 1,5 мкг/мл. Между тем современные европейские требования [15] регулируют показатель чувствительности к ванкомицину по его МПК неоднозначно, предусматривая различия в критериях между видами стафилококка: не более 2 мкг/мл для *S. aureus* и не более 4 мкг/мл – для *S. epidermidis*.

Учитывая особенности травматолого-ортопедических операций, а именно, установку имплантата, важное значение имеет и тот факт, что гликопептиды проявляют в отношении стафилококков лишь бактериостатическое действие, что является их существенным недостатком в сравнении с бета-лактамами. В тех случаях, когда для лечения инфекций, вызванных MS стафилококками, назначались гликопептиды, их клиническая эффективность оказывалась ниже, чем у β -лактамов [16].

Таким образом, можно предположить, что если МПК ванкомицина в отношении MRSA составляет 1 мкг/мл или выше, то монотерапия парапротезной инфекции ванкомицином может оказаться неэффективной, вследствие чего не исключено возникновение рецидивов инфекционного процесса.

Тейкопланин в настоящее время не зарегистрирован на территории РФ. Однако, по данным зарубежной медицинской научной литературы, несмотря на менее частое, по сравнению с ванкомицином, использование тейкопланина, у штаммов MRSA регистрируется снижение чувствительности к гликопептидам в целом, что проявляется более высокими значениями МПК тейкопланина по сравнению с ванкомицином [17]. Перечисленные факты не позволяют рассматривать гликопептиды как оптимальную группу антимикробных препаратов для монотерапии стафилококковых инфекций после эндопротезирования крупных суставов.

В ходе исследования не выявлено штаммов *Staphylococcus* spp., устойчивых к линезолиду. Несмотря на то что единственный представитель группы оксазолидонов не имеет зарегистрированного показания к применению при инфекциях костей и суставов, к настоящему времени накоплено много данных о его эффективности при лечении остеомиелитов и парапротезной инфекции [18, 19]. Помимо высокой активности линезолида в отношении MR стафилококков, бесспорными преимуществами являются высокая пенетрация в ткани организма, в том числе и костную, и хорошая переносимость; также немаловажно, что при его применении возможно использование ступенчатой терапии. Однако следует принимать во внимание, что продолжительность антимикробной терапии ИПС составляет в среднем 3 месяца [20], в то время

как более чем 4-недельная длительность применения линезолида существенно усиливает риск развития нежелательных эффектов из-за его миело- и нейротоксичности [21].

Одним из новых антибактериальных препаратов, обладающих активностью в отношении штаммов стафилококков, резистентных к метициллину и ванкомицину, является тигециклин – первый представитель группы глицилциклинов. Наше исследование показало, что все протестированные штаммы стафилококков были чувствительны к тигециклину. Помимо активности против грамположительных микроорганизмов, он эффективен в отношении грамотрицательной микрофлоры. Однако в настоящее время зарегистрированная область применения тигециклина – лечение осложненных инфекций кожи и мягких тканей, а также осложненные абдоминальные инфекции. Клинических исследований по эффективности тигециклина при лечении остеомиелита или парапротезной инфекции на данный момент времени не проводилось. В эксперименте по лечению остеомиелита у кроликов в результате комбинированной терапии тигециклином в сочетании с пероральным приемом рифампицина в течение 28 суток достигнута 100% эрадикация возбудителя [22]. Однако фармакокинетика тигециклина не обеспечивает необходимых его концентраций в синовиальной жидкости и костной ткани. В связи с этим можно рассматривать возможность применения данного препарата для лечения острой ИПС только при отсутствии признаков остеомиелита и при неэффективности других антистафилококковых препаратов (гликопептидов, линезолида).

Моксифлоксацин и ципрофлоксацин показали высокую активность в отношении MS штаммов *S. aureus* (количество резистентных не превышало 0,9 и 3,5% соответственно) и *S. epidermidis* (количество резистентных – 1,5 и 16,5%). Наряду с этим около 70% исследованных MR стафилококков обоих видов были устойчивы к ципрофлоксацину, 50,5% штаммов MRSA и 25,8% MRSE – к моксифлоксацину. Из-за высокой устойчивости MR штаммов ципрофлоксацин и моксифлоксацин не могут быть рекомендованы для эмпирической терапии стафилококковой парапротезной инфекции; однако при инфекциях, вызванных MS штаммами, эти фторхинолоны могут рассматриваться в качестве препаратов выбора, причем предпочтение следует отдавать моксифлоксацину.

К фузидовой кислоте были чувствительны практически все исследованные штаммы стафилококков (99,99% из 745), за исключением одного изолята MRSE. Несмотря на это, фузидин также не может

Таблица 2. Комбинации антибиотиков, эффективные в отношении MR стафилококков

Антибиотик 1	Антибиотик 2 (варианты)	Преимущества по сравнению с монотерапией	Ссылка
Ко-тримоксазол	Ванкомицин	Активность в отношении внутриклеточно расположенных стафилококков	[25]
Рифампицин	Ванкомицин	Активность в отношении внутриклеточно расположенных и ассоциированных с биопленками стафилококков	[25, 26]
Рифампицин	Даптомицин, линезолид, тигециклин	Активность в отношении стафилококковых биопленок	[22, 27]
Рифампицин	Ко-тримоксазол, фторхинолон, фузидовая кислота	Клиническая эффективность при лечении инфекции протезированных суставов стафилококковой этиологии. Эрадикация возбудителя при сохранении эндопротеза	[20]
Фузидовая кислота	Бета-лактамы, рифампицин, фторхинолон	Клиническая эффективность при лечении инфекции протезированных суставов стафилококковой этиологии. Предотвращение роста резистентности возбудителей	[23]

быть рекомендован для монотерапии парапротезной инфекции из-за отсутствия, до настоящего времени, доказательной базы о его эффективности. Для достижения хорошего антистафилококкового эффекта фузидовую кислоту, так же как и рифампицин (препараты, сохранившие активность), необходимо сочетать с β -лактамами или фторхинолонами [23]. Большинство зарубежных исследователей предлагают широко использовать рифампицин, в том числе в сочетании с гликопептидами или линезолидом, в составе комбинированной терапии парапротезных инфекций стафилококковой этиологии [24] для усиления бактерицидного эффекта, воздействия на микробные биопленки и на клетки бактерий, расположенные в макрофагах (табл. 2).

Фосфомицин, обладающий бактерицидным действием в отношении *S. aureus* и *S. epidermidis*, в нашем исследовании показал высокую активность в отношении возбудителей парапротезной инфекции. В работах по изучению пенетрации фосфомицина в костную ткань у больных после эндопротезирования тазобедренного сустава и у пациентов с хроническим остеомиелитом установлено, что препарат хорошо проникает в губчатую кость, кортикальный слой и создает высокие концентрации в подкожно-жировой клетчатке [28, 29]. Кроме того, показано действие фосфомицина на расположенные в макрофагах бактерии, в частности *S. aureus*, что способствует предупреждению хронизации и рецидивов инфекции [30]. Препарат характеризуется также широким диапазоном терапевтических дозировок, что позволяет использовать его для лечения различных форм инфекций костей и суставов, в том числе вызванных MR штаммами стафилококков.

Ко-тримоксазол, несмотря на широкое использование в амбулаторной практике, по-прежнему активен в отношении 90% штаммов MRSA и 45% MRSE, поэтому также может быть рекомендован в качестве одного из компонентов комбинированной антибактериальной терапии ИПС (см. табл. 2).

Несмотря на то что более 90% исследованных изолятов MSSA и около 80% MSSE были чувствительны к тетрациклину, клиндамицину, эритромицину и гентамицину, применение данных препаратов для лечения стафилококковых инфекций существенно ограничено крайне высокой частотой ассоциированной резистентности к ним MRSA и MRSE (см. табл. 1). Так, к гентамицину были чувствительны менее трети MR штаммов обоих видов, вошедших в исследование, к эритромицину – 52,6 и 38,7%, к клиндамицину – 47,1 и 38,6% ($p < 0,05$) штаммов MRSA и MRSE соответственно. Таким образом, назначать указанные антибиотики необходимо только в составе комбинированной терапии, при их подтвержденной активности в отношении конкретного штамма – возбудителя парапротезной инфекции.

По нашему мнению, в лечении ИПС складываются хорошие перспективы у даптомицина – циклического липопептида природного происхождения, активного только в отношении грамположительных бактерий [31]. Зарегистрированные показания к применению препарата – это осложненные инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия, вызванная *S. aureus*, в том числе при инфекционном эндокардите. На сегодняшний день накоплен достаточно большой положительный опыт его применения в лечении инфекций костей и суставов. Даптомицин в дозе 6 мг/кг был эффек-

тивен в терапии инфекции диабетической стопы и остеомиелита, вызванных MRSA [22]. В ряде экспериментальных работ установлено воздействие даптомицина на микробные биопленки, образованные штаммами MRSA при катетер-ассоциированных инфекциях [27], что представляет интерес для специалистов, занимающихся лечением имплант-ассоциированных инфекций.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что основные возбудители ИПС – штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis* в значительной доле случаев резистентны к метициллину и, как следствие, обладают не только высокой перекрестной устойчивостью ко всем β -лактамам, но и ассоциированной устойчивостью к антибиотикам других групп. Полирезистентность представляет собой очень серьезную клиническую проблему, так как существенно затрудняет выбор препаратов для эффективной, безопасной и длительной антибактериальной терапии. Из всех антибиотиков, имеющих в арсенале клиницистов, наибольшую антистафилококковую активность показали ванкомицин и линезолид, которые, несмотря на ряд имеющихся у них недостатков, служат в данной клинической ситуации препаратами выбора. Кроме того, даптомицин мог бы стать препаратом выбора для терапии парапротезной инфекции, вызванной полирезистентными штаммами стафилококков, однако отсутствие хорошей доказательной базы диктует необходимость дальнейшего исследования его эффективности при инфекциях костей и суставов. Установленная неоднородность в уровнях МПК ванкомицина предполагает дальнейшее исследование его эффективности при монотерапии стафилококковых инфекций протезированного сустава.

По-видимому, в терапии инфекций, вызванных MR штаммами стафилококков после эндопротезирования

крупных суставов, предпочтительной может стать комбинированная антибактериальная терапия, которая не только способствует достижению бактерицидного эффекта в отношении стафилококков, но и действенна в отношении внутриклеточно расположенных возбудителей и микробных биопленок. Наиболее перспективны, на наш взгляд, комбинации ванкомицина или линезолида с одним из перечисленных препаратов – фосфомицином, рифампицином, ко-тримоксазолом или гентамицином. Комбинированная терапия особенно важна в случае, когда невозможно удалить компоненты ЭП или другие имплантаты (винты, пластины, цементные спейсеры) из очага инфекции, а также при тяжелом или рецидивирующем характере инфекции.

Фторхинолоны, особенно моксифлоксацин, благодаря их хорошей переносимости, даже при длительных курсах антибиотикотерапии, могут быть препаратами выбора для этиотропного лечения ИПС, вызванной MR стафилококками, у пациентов с аллергией на бета-лактамы антибиотиков, а также при доказанной активности в отношении MR штаммов.

На амбулаторном этапе при выборе препаратов для терапии инфекции, вызванной MR стафилококками, можно рекомендовать фторхинолоны или ко-тримоксазол в комбинации с рифампицином, фузидовой кислотой или доксициклином.

При назначении антибактериальной терапии, наряду с оценкой активности антибиотика в отношении конкретного возбудителя, необходимо принимать во внимание свойственные препарату особенности фармакокинетики, профиль безопасности, скорость формирования резистентности, а также учитывать экономический аспект: стоимость курса АБТ для пациента и финансовые затраты для медицинского учреждения.

Литература

- Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner P. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351:1645–54.
- Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections. *Int J Med Sci* 2009; 6:234–40.
- 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. U.K. Health Protection Agency, 2008. Available from: URL: <http://www.hpa.org.uk/HPA/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/1202115536296/>.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1992–June 2001, Issued August 2001. *Am J Infect Control* 2001; 29:404–21.
- Дехнич А.В., Эдельштейн И.А., Нарезкина А.Д. и соавт. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования. *Клин микробиол антимикр химиотер* 2002; 4:325–36.
- Gomes F., Leite B., Teixeira P., Oliveira R. Strategies to control *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances* 2011; 2:843–52.
- Trampuz A., Piper K.E., Jacobson M.J., et al. Sonication

- of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357:654-63.
8. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медицина; 2000.
 9. Белобородов В.Б. Актуальные вопросы антимикробной терапии хирургических инфекций. *Инфекции в хирургии* 2003; 1 (1):28-30.
 10. Божкова С.А. Тихилов Р.М., Разоренов В.Л. и соавт. Микробиологические аспекты антибактериальной терапии парапротезной инфекции, вызванной грамположительными возбудителями. *Инфекции в хирургии* 2011; 9 (3):31-6.
 11. Зайцев А.А., Карпов О.И., Сидоренко С.В. Стафилококки и ванкомицин: тенденции противостояния. *Антибиотики и химиотерапия* 2003; 48 (6):20-26.
 12. Howden, B.P., Davies J.K., Johnson P.D.R., Stinear T.P, Grayson M.L. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogeneous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection, and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 3:99-139.
 13. Skoulas G., Moellering R.C.Jr., Eliopoulos G.M. Adaptation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the face of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl. 1):40-50.
 14. Moise-Broder P., Sakoulas G., Eliopoulos G.M., et al. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1700-05.
 15. European committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 1.3, 2011. Available from: URL: http://www.eucast.org/antimicrobial_susceptibility_testing/previous_versions_of_tables/.
 16. Edgeworth J D., Treacher D.F., Eykyn S.J. A 25-year study of nosocomial bacteremia in adult intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1421-8.
 17. Robert J., Bismuth R., Jarlier V. Decreased susceptibility to glycopeptides in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a 20 year study in a large French teaching hospital, 1983-2002. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:506-10.
 18. Rao N., Ziran B.H., Hall R.A., Santa E.R. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 427:67-71.
 19. Rayner C.R., Baddour L.M., Birmingham M.C., et al. Linezolid in the treatment of osteomyelitis: results of compassionate use experience. *Infection* 2004; 32:8-14.
 20. Barberan J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (Suppl 3):93-101.
 21. Bishop E., Melvani S., Howden B.P., et al. Good clinical outcomes but high rates of adverse reactions during linezolid therapy for serious infections: a proposed protocol for monitoring therapy in complex patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:1599-602.
 22. Yin L.Y., Lazzarini L., Li F., Stevens C.M., Calhoun J.H. Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin with and without rifampicin, in the treatment of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:995-1002.
 23. Aboltins C. A., Page M. A., Buising K. L., et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:586-91.
 24. Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1072-9.
 25. Yamaoka T. The bactericidal effects of anti-MRSA agents with rifampicin and sulfamethoxazole-trimethoprim against intracellular phagocytized MRSA. *J Infect Chemother* 2007; 13:141-6.
 26. Rose W.E., Poppens P.T. Impact of biofilm on the in vitro activity of vancomycin alone and in combination with tigecycline and rifampicin against *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 63:485-8.
 27. Raad I., Hanna H., Jiang Y., et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus* bacteremic isolates embedded in biofilm. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* 2007; 51:1656-60.
 28. Sirot J., Lopitiaux R., Dumont C., et al. Diffusion de la fosfomicine dans le tissu osseux chez l'homme. *Pathol Biol Paris* 1983; 31:522-4.
 29. Meissner A., Haag R., Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomicin medication in chronic osteomyelitis. *Infection* 1989; 17:146-51.
 30. Guggenbichler J.P., Bonatti H., Rottensteiner F. Resistance of staphylococci to intracellular killing by macrophages - a new pathophysiologic concept of acute hematogenous osteomyelitis in childhood and its therapeutic consequences. *Padiatr Padol* 1989; 24:21-32.
 31. Rice D.A., Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009; 129:1495-504.