

# **ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КРУПНЫХ СУСТАВОВ КАК АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ОРТОПЕДИИ**

**В.Л.Лимонов, К.В.Гайдуль, А.А.Муконин**

Научно-информационный центр ООО "АБОЛмед", г.Москва

НИИ Клинической Иммунологии СО РАМН, г. Новосибирск

Смоленская государственная медицинская академия, г.Смоленск

Сокращения:

MRSA – метициллин-резистентные *S.aureus*

MRSE - метициллин-резистентные *S.epidermidis*

VISA – штаммы *S.aureus* с умеренной чувствительностью к ванкомицину

WISE - штаммы *S.epidermidis* с умеренной чувствительностью к ванкомицину

VRSA – ванкомицин-резистентные *S.aureus*

VRSE – ванкомицин–резистентные *S.epidermidis*

Послеоперационные инфекционные осложнения после эндопротезирования крупных суставов развиваются нечасто – в 1,5%-2,5% случаев от общего числа всех операций по замене суставов различных локализаций [41], но по своему течению представляют собой состояния, с трудом поддающиеся лечению и требующие максимального напряжения сил как ортопеда, так и специалиста в области хирургической инфекции и клинического фармаколога по мобилизации всех возможных способов консервативного лечения, чтобы сохранить эндопротез. Более того, в большинстве случаев идет борьба не за сохранение эндопротеза, а за жизнь пациента, поэтому приходится удалять конструкции с дальнейшей сомнительной перспективой реэндопротезирования. Летальность при нагноениях в области эндопротезов составляет до 2,5%, в группе пожилых больных - до 8% [1, 2]. Лечение каждого случая подобных осложнений обходится почти в 50 000 USD [41].

Объективные трудности диагностики инфекционных осложнений после эндопротезирования требуют от лечащего врача предельно внимательно оценивать состояние больного в послеоперационном периоде, с осторожностью назначать антибиотики при «сомнительных» симптомах и необходимости применять ряд специальных манипуляций для ранней верификации неблагополучия со стороны зоны имплантации.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

После имплантации протеза происходит постепенное заполнение пространства вокруг инородного тела соединительной тканью. Гликопротеиды образуют своеобразную пленку вокруг протеза. Однако наряду с защитным, «отграничивающим» значением данной реакции, соединительнотканная капсула образует уникальную экосистему на границе живая ткань-инородное тело [37]. Бактерии, попавшие на поверхность протеза, покрываются защитным слоем гликокаликса [3]. Преодолеть барьер из соединительной ткани и слоя гликопротеидов не под силу нейтрофилам, иммунокомпетентным клеткам и антибиотикам за счет значительного ограничения перфузии, поэтому создаются все условия для размножения и диссеминации микробов. Капсула из гликокаликса препятствует попаданию живых бактерий, находящихся непосредственно на поверхности протеза, в полость сустава, в суставную жидкость и параартикулярные ткани. Поэтому аспирация из полости сустава или интраоперационная биопсия для последующего микробиологического и культурального исследований нередко малоинформативны.

К тому же, бактерии, активно размножаясь на поверхности протеза, создают биопленки – многослойные структуры из микробных клеток. Как и в случаях катетер-ассоциированной инфекции, антибиотики и нейтрофилы не проникают на всю глубину биопленок, что обуславливает упорство течения и рецидивы инфекции [47]. Наряду с этим, для колоний бактерий на поверхности протеза характерен медленный рост, также определяя «устойчивость» инфекции к обычным режимам антибиотикотерапии [50, 51].

Важнейшие пути попадания бактерий при нагноениях эндопротезов – гематогенная диссеминация или контаминация в ходе оперативного вмешательства аэрогенным путем, с кожных покровов больного или с рук хирургов при нарушении целостности перчаток [4]. Ранние проявления инфекции (в течение ближайшего года после операции) также являются последствием контаминации *per contituitatum* (на протяжении), например, как последствия нагноения операционной раны и, в дальнейшем возможной персистенции бактерий в мягких тканях или на поверхности протеза.

В последующем (в сроки свыше 12 мес.) решающее значение приобретает эндогенная инфекция, распространяющаяся через кровь. Источниками гематогенной диссеминации являются гениталии, ротоглотка, кожа, нижние отделы ЖКТ, мочевыводящие пути, дыхательные пути, то есть те анатомические области и образования, где присутствуют микроорганизмы или в которых имеются, развиваются или персистируют явные или скрытые очаги инфекции [5]. Инвазивное стоматологическое вмешательство или случай пневмонии могут быть причиной bacteriemia и возможного заноса бактериальной клетки в ткани, окружающие имплантат. Доказано, что треть всех инфекционных осложнений

после эндопротезирования развивается вследствие гематогенного распространения бактерий в отдаленные сроки - через год и более после операции [6, 7]. 25% больных указывают на предшествующее проявлениям инфекции падение на оперированную зону с или без повреждения кожных покровов [8].

## **МИКРОБИОЛОГИЯ**

Самые частые микроорганизмы – возбудители инфекционных осложнений после эндопротезирования – стафилококки (табл.1). Так, по данным ретроспективного исследования Т. Schmaltzried с соавт. [8], включавшего 3051 случаев тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, послеоперационные инфекционные осложнения развились только в 47 случаях. При бактериологическом исследовании *Staphylococcus aureus* был выделен в 33% случаев, грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli* и *Pseudomonas* spp.) – в 38%, *Staphylococcus epidermidis* - в 12%, *Enterococcus* spp. - в 10% (8).

В другом исследовании, проведенном R. Inman с соавт.[9], *S.epidermidis* выделен у 40% больных с нагноением в области эндопротеза, *S.aureus* - у 19%; также удалось высеять *Streptococcus* spp. (11%), грамотрицательные бактерии (7%), *Enterococcus* spp. (8%) и анаэробы (2%).

*S.epidermidis*, *S.aureus* и *Streptococcus* spp. обуславливают случаи «ранней» послеоперационной инфекции, которая, по определению Т.Ноган с соавт. [52], развивается в течение первого года после эндопротезирования (табл. 1). «Поздняя» инфекция с одинаковой частотой обусловлена как грамположительной аэробной кокковой флорой, так и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями [7]. Роль микробных ассоциаций и полимикробная этиология нагноений после эндопротезирования пока не выяснена, но по данным Е.Вербари с соавт. [10], 19% инфекционных осложнений после имплантации протезов были вызваны именно смешанной флорой. Об анаэробных инфекциях после эндопротезирований сведений мало – имеются только единичные сообщения на эту тему [11,45]; еще реже говорится о грибковой этиологии осложнений [7].

## **ФАКТОРЫ РИСКА**

Факторы риска развития инфекционных осложнений после эндопротезирования принято разделять на три категории: факторы со стороны самого больного, периоперационные и послеоперационные факторы.

Таблица 1.

Этиологические факторы инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов

Все случаи	«Ранние» проявления инфекции (< 1 год после операции)	«Поздние» проявления инфекции (> 1 года после операции)
<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>S.epidermidis</i>	С одинаковой частотой:
<i>S. epidermidis</i>	<i>S.aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>S.aureus</i>
Грамотрицательные бактерии (энтеробактерии, <i>P.aeruginosa</i> )	<u>Редко</u> - грамотрицательные бактерии ( <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.aeruginosa</i> ),	Грамотрицательные бактерии
<i>Streptococcus</i> spp.	<i>S.pneumoniae</i> (42)	
<i>Enterococcus</i> spp/ Анаэробы Другие (грибки, микобактерии)		

### Факторы риска со стороны больного

Факторы риска развития инфекционных осложнений после эндопротезирования, обусловленные нарушениями или определенным состоянием организма самого больного, были изучены в многочисленных контролируемых проспективных [10, 15] и ретроспективных [12-14] исследованиях. Возраст больного, наличие эндопротеза одного или нескольких суставов, тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет, онкопатология, ревматоидный артрит, гемофилия) определяют высокий риск развития инфекционных осложнений после эндопротезирования. Согласно NNIS (Служба по надзору за нозокомиальными инфекциями, США), после имплантации эндопротеза частота послеоперационной инфекции существенно возрастает при продолжительности операции более 3 часов, а также исходно тяжелом соматическом статусе больного,

который оценивается на основании соответствующих шкал, например, шкале, предложенной Североамериканским обществом анестезиологов (ASA) [15].

### **Интраоперационные факторы**

К интраоперационным факторам риска относят продолжительность оперативного вмешательства, гемотрансфузии, наличие гематомы в зоне оперативного вмешательства, степень травматизации тканей при проведении как самого вмешательства, так и гемостаза электрокоагуляцией, применяемая методика имплантации, которая зачастую зависит от конструкции эндопротеза [13, 16]. Интересно, что по данным E.Derbari с соавт. [10], частота нагноений в зоне эндопротеза выше после эндопротезирования тазобедренного сустава, чем коленного. Другие исследователи, наоборот, демонстрируют большую частоту осложнений после артропластики коленного сустава [1]. Однако подробный статистический анализ не выявил статистически значимой зависимости инфекционных осложнений от анатомической области, где производится вмешательства. Тем не менее, пока этот вопрос окончательно не решен, т.к. современные методики имплантации протеза коленного сустава менее травматичны и продолжительны, чем артропластика тазобедренного сустава.

### **Факторы риска в послеоперационной периоде**

В послеоперационном периоде важнейшее значение приобретают гематогенная диссеминация бактерий (табл. 2) и/или распространение инфекции *per contuitatum*, например, при нагноении операционной раны. Инфекции верхних и нижних дыхательных путей, мочеполовых органов и орофарингеальные очаги (в том числе различные инфекционные поражения тканей зуба) представляют реальную угрозу с точки зрения вероятных источников гематогенного распространения патогенных бактерий [17]. По данным American Dental Association [18], учитывать послеоперационные факторы риска крайне важно в первые 2 года после эндопротезирования. Поэтому, специалисты, оказывающие, к примеру, дентологическую помощь, должны быть четко осведомлены о предшествующем настоящему лечению факту имплантации искусственного сустава и по показаниям применять антибиотикопрофилактику [17].

**Таблица 2.**

Категории больных с потенциально высоким риском гематогенной диссеминации как источника инфекции в зоне эндопротеза.

- 
- A. Все пациенты в первые 2 года после эндопротезирования
- B. Иммунокомпромиссные больные или пациенты с фоновой иммуносупрессией
- Воспалительный характер артропатий (ревматоидные артриты, системные коллагенозы и др.)
- Искусственно вызванная иммуносупрессия (лекарственная или при воздействии ионизирующей радиации)
- C. Пациенты с тяжелой сопутствующей патологией и неблагоприятными фоновыми заболеваниями (состояниями)
- Указание на ранее перенесенную инфекцию после эндопротезирования
- Гемофилия
- Сахарный диабет
- ВИЧ-инфекция
- Онкопатология
- Нарушения обмена веществ
- 

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Варианты клинических проявлений инфекционного процесса в зоне эндопротеза зависят от источника инфекции, времени, прошедшего с момента появления первых (чаще всего неспецифических) симптомов заболевания и, наконец, от вирулентности микрофлоры.

Классическая клиника складывается из болевого синдрома, локальной гиперемии и инфильтрации мягких тканей области сустава. Общие симптомы инфекционного процесса в виде интоксикации и лихорадки не патогномоничны для данного осложнения. Поэтому, возникают определенные трудности при дифференциации послеоперационной раневой

инфекции и нагноения вокруг собственно искусственного сустава. В последнем случае речь идет уже о более глубокой «органной инфекции», требующей совершенно иного диагностического и лечебного подхода [52]. Еще одним фактором, препятствующим ранней диагностике и утяжеляющим течение инфекционных процессов в зоне эндопротеза, является формирование гематомы в операционной ране.

Самым частым симптомом инфекционного процесса в области эндопротеза является боль, которая наблюдается более, чем у 90% больных [1,9,19,20]. Нередко бывает трудно отличить нестабильность протеза (чаще одного из его компонентов, например, бедренного компонента эндопротеза тазобедренного сустава; процесс этот носит асептический характер) от проявлений инфекции. Как правило, болевой синдром при нестабильности возникает или усиливается при движениях в пораженном суставе или попытках нагрузить оперированную конечность. Боль же при инфекционных осложнениях постоянна, интенсивность ее нарастает с течением времени, но также усиливается и при движениях, и при нагрузках.

Другие симптомы, такие, как лихорадка, локальная инфильтрация и отек, отделяемое из раны или формирование свища, наблюдаются менее, чем у половины больных [2, 9].

Яркая клиника – высокая лихорадка, отек и гнойное отделяемое из раны вплоть до развития флегмоны или целлюлита вокруг пораженного сустава – характерны для высоковирулентных возбудителей, среди которых чаще всего встречаются *S.aureus* и стрептококки группы А. Случаи осложнений, вызванные маловирулентной флорой (*S.epidermidis*, дифтероиды и др.), протекают вяло, с невыразительной клиникой, свойственной скорее для нестабильности эндопротеза, чем для инфекционного процесса. Тем не менее, общая установка такова, что даже когда боль является единственным симптомом, следует в первую очередь проявлять настороженность в плане инфекционных осложнений.

## **ДИАГНОСТИКА**

### **Лабораторные тесты**

«Золотой стандарт» диагностики инфекционных осложнений после эндопротезирования – это бактериологическое исследование аспирата из полости сустава или образцов, полученных в ходе операции ревизии эндопротеза. По данным J.Cuckler с соавт. [21], при пункции сустава, или, точнее, полости вокруг протеза, удается установить микробиологический диагноз у 80% больных с инфекционными осложнениями в зоне имплантата. Однако, как уже было отмечено, капсула из гликокаликса, формирующаяся в

ближайшее время после операции вокруг элементов конструкции протеза и образующая своеобразную оболочку, непроницаемую для антибиотиков и нейтрофилов, и под которой создаются все условия для размножения бактерий, оказывается барьером, препятствующим свободному попаданию бактерий в полость вновь сформированного сустава. Именно эта особенность объясняет немалый процент и ложно-отрицательных результатов микробиологического исследования аспирата или интраоперационного биопсийного материала.

Бактериологическое исследование при подозрении на инфекционный процесс в зоне эндопротеза должно включать не только определение аэробов, но и анаэробов, а также посевы на обогащенные среды. Иногда требуется проведение специальных тестов на микобактерии и патогенные грибки, особенно у пациентов групп риска по соответствующим заболеваниям.

Очень интересное исследование провели D.Feldman с соавт. [22]. Согласно данным ретроспективного анализа результатов ревизионных эндопротезирований тазобедренных и коленных суставов, факт обнаружения при микроскопии (высокое увеличение) в нативных замороженных препаратах окружающих протез мягких тканей более 5 полиморфоядерных лейкоцитов с высокой долей вероятности свидетельствует об инфекционном характере воспаления, что было подтверждено соответствующими бактериологическими тестами (согласно публикации, 100% специфичности, чувствительности и достоверности метода) [22].

D.M. Bannit с соавт. [67] также сообщают, что микроскопия нативных замороженных параартикулярных тканей, полученных в ходе ревизионного эндопротезирования, могут служить хорошим подспорьем в решении вопроса об инфекционной природе осложнения. Так, по данным исследования 121 повторного вмешательства, у 21 пациента при микроскопии (высокое увеличение) в поле зрения определялись 10 и более нейтрофилов; у 14 из них дальнейшее бактериологическое исследование субстрата выявило рост бактерий. У остальных 100 человек при микроскопии количество нейтрофилов было менее 10, при этом только у 7 из окружающих протез тканей выделены микроорганизмы. Статистический анализ показал, что чувствительность и специфичность метода микроскопии замороженных нативных препаратов составляет для эндопротезов тазобедренного сустава 45% и 92% соответственно, а для коленного сустава – 100% и 96% соответственно [67]. Одно из основных преимуществ предложенного метода – возможность интраоперационной диагностики, поскольку затраты времени и средств для проведения микроскопии минимальны.

Новый метод, получающий в настоящее время все большее признание – это определение в окружающих протез тканях ДНК бактерий, используя полимеразную цепную реакцию (PCR) (23). По данным В. Mariani с соавт. [23], PCR–анализ синовиальной жидкости у 50 больных с клиникой инфекционных осложнений после эндопротезирования коленного сустава выявил наличие бактерий у 32 пациентов, тогда как бактериологическом исследовании результаты оказались положительными только у 15. Достоверно установлено, что PCR-диагностика не дает ложно-положительных результатов. Дополнительное использование ультразвука приводит к разрушению биопленок из бактерий и повышает результативность не только метода верификации бактерий с помощью полимеразной цепной реакции, но и обычного бактериологического исследования [24].

Стандартные параклинические тесты, включающие общий и биохимический анализы и крови, также вносят существенный вклад в диагностику инфекционных осложнений после эндопротезирования. Однако, как показывают исследования, лишь у половины больных выявляется повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), а нейтрофильный лейкоцитоз и С-реактивный белок выявляются в еще меньшем проценте случаев [25]. К сожалению, такие маркеры воспаления, как высокое СОЭ и появление С-реактивного белка вовсе не являются специфическими и могут сопутствовать любому, в том числе асептическому, воспалению [26]. Из-за особенностей формирования инфекционного процесса в зоне эндопротеза культуральное исследование крови также редко бывает положительным. Поэтому, при отсутствии клиники сепсиса бактериологическое исследование крови несет в себе малую диагностическую ценность и не входит в перечень обязательных лабораторных тестов у данной категории больных.

### **Лучевая и радиоизотопная диагностика**

Самым первым, общепринятым и основным методом лучевой диагностики остается обычная рентгенография сустава. Однако его специфичность и чувствительность слишком низки. Косвенные признаки развивающейся инфекции вокруг имплантата – это разрежение костной структуры вокруг погружной металлоконструкции, гораздо реже – продуктивная периостальная реакция в формированием наслоений вновь образованной костной структуры [2].

Перспективным является радиоизотопное исследование с фосфатом  $Tc^{99m}$  ( $Tc^{99m}$  – метилен-дифосфонат). Этот изотоп избирательно накапливается в молодой, формирующейся кости. Собственно сканирование состоит из трех фаз - первое

изображение получают сразу же после внутривенного введения изотопа, следующее – через 15 мин, и, наконец, последнее через 4 часа после введения. Первая сканограмма дает представление о сосудистой анатомии сегмента, вторая указывает зоны повышенной васкуляризации, а третья – участки активного костеобразования. В норме участки формирования новой кости плотно расположены вокруг погружных элементов протеза; подобная активность сохраняется первые 6 мес. При развитии инфекции идет процесс разрушения костных структур, нарушение топика и супрессия очагов костеобразования и т.д. Исследование с радиоактивным технецием (часто в комбинации с цитратом  $Ga^{67}$ ) имеет высокую специфичность (81%) и чувствительность (66%) в случаях дифференциальной диагностики инфекционных процессов. [27, 28].

Для еще более совершенного анализа предложены методики с использованием меченных  $In^{111}$  (радиоактивным индиймом-111) или  $Tc^{99m}$  лейкоцитов [43, 44]. Экстакорпорально на лейкоциты пациента наносятся радиоактивные метки, затем они возвращаются в системный кровоток. Сканирование в динамике позволяет выявить очаги скопления клеток. По сравнению с методом, предусматривающим введение химически-связанного изотопа, использование биологических носителей снижает чувствительность (60%) и специфичность метода (73%) [21, 29].

В практике специалиста по хирургической инфекции данные, полученные с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнито-резонансной томографии (МРТ), неоценимы при диагностике острого или хронического остеомиелитов. Вместе с тем, при диагностике инфекций в зоне эндопротезов значение МРТ и КТ ограничено из-за наличия металлической или из другого, непроницаемого для рентгеновских лучей, материала конструкции и рассеивания лучей, что значительно снижает разрешающую способность исследований.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

Основные цели лечения инфекционных осложнений после эндопротезирования – предотвратить летальность в данной группе больных и максимально способствовать сохранению функции конечности. Схема предстоящего лечения должна основываться на данных о вероятных этиологических факторах, патогенеза осложнения, факторах риска, способствовавших их развитию и данных о стабильности протеза. К сожалению, до настоящего времени так и не разработано оптимальных подходов к терапии из-за отсутствия данных проспективных, рандомизированных клинических исследований. Существует несколько основных схем лечения:

- санация и дренирование очага инфекции с оставлением эндопротеза; обязательный компонент – системная антибиотикотерапия;
- удаление всех элементов эндопротеза, длительная системная антибиотикотерапия; реэндопротезирование выполняется сразу же, в один этап, или в отдаленный период;
- удаление всех элементов эндопротеза, артродез сустава и системная антибиотикотерапия;
- одновременное удаление всех элементов эндопротеза с обязательной системной антибиотикотерапией;
- ампутации;
- консервативная терапия: системное использование антибиотиков до клинической ремиссии с (или без) последующим длительным поддерживающим курсом антибактериальной терапии (до нескольких лет).

### **Хирургическое лечение**

Принимая решение о выборе того или иного метода хирургического лечения, учитывают стадию процесса, а также время, прошедшее с момента первичной операции [2, 25]. В случае развития инфекционных осложнений в так называемый «острый» послеоперационный период, когда с момента эндопротезирования прошло не более 1 мес., наиболее подходящим вмешательством является хирургическая обработка очага инфекции с оставлением эндопротеза, адекватное дренирование и, в последующем, длительная антибактериальная терапия. В целом, такая операция показана пациентам без явлений сепсиса, с относительной стабильностью эндопротеза и в случаях ранней диагностики осложнений (2-5 дней после клинического проявления инфекционного процесса) [30]. Как сообщают С.Brandt с соавт. [31], с применением подобной тактики удалось добиться купирования осложнений у более, чем 50% больных с нагноениями в зоне эндопротеза, вызванными *S.aureus*, когда лечение было начато в первые 2 суток после клинической манифестации инфекции. Другие исследователи также подтверждают положение, что процент благоприятных исходов напрямую зависит от того, как скоро начато лечение [32].

Перспективным можно считать вмешательство, при котором в один этап производится тщательная хирургическая обработка, удаление всех элементов эндопротеза, включая

костный цемент, а затем выполняется реэндопротезирование. Использование костного цемента, импрегнированного антибиотиками, очевидно, должно быть обязательным при выполнении подобных операций. Естественно, подобная тактика предъявляет особые требования к последующей антибиотикотерапии, а именно:

- выбор препарата должен быть оптимальным,
- путь введения – внутривенный,
- продолжительность курса – 4-6 недель.

По данным V.Rault с соавт. [33], из 183 пациентов с инфекционными осложнениями после первичного эндопротезирования с применением тактики одномоментного реэндопротезирования у 154 (84%) наступило выздоровление (срок наблюдения в группе – 7 лет).

В настоящее время довольно широко распространены методы, предполагающие 2-х этапную хирургическую стратегию. Первым этапом удаляются все элементы эндопротеза, включая цемент, проводится хирургическая обработка и санация очага. Участки «минус-ткани», оставшиеся после извлечения конструкции, можно заполнить антибиотик-содержащими композитами. В послеоперационном периоде больной получает курс антибиотиков парентерально продолжительностью от 2 до 6 нед. Повторная операция - собственно реимплантация - проводится после купирования всех проявлений инфекции и нормализации клинико-биохимических показателей. R.Winsdor с соавт. [20] и J.Insall с соавт. [34] приводят данные, указывающие на очень высокую – более 90% - клиническую эффективность 2-х этапного лечения при двухлетнем наблюдении больных. Продолжительность антибиотикотерапии согласно представленным данным составила 6 недель.

Конкретно установленных сроков реэндопротезирования пока нет. Одни специалисты рекомендуют ранние повторные вмешательства (через 6 недель после удаления эндопротеза, то есть по окончании курса антибиотикотерапии), другие предлагают выждать от 6 мес. до 12 мес. В каждом конкретном случае хирурги руководствуются конкретной клинической ситуацией. В последнее время появляется тенденция к ранним повторным вмешательствам, но доказательных исследований, позволяющих включать такую тактику в рекомендуемую схему лечения, пока нет.

Хирургическая обработка и тщательная санация очага инфекции без удаления эндопротеза с последующей длительной – 6 недель и более – антибиотикотерапией когда-то находила много сторонников, но успех подобной стратегии невелик – не более 23%-

31% при процессе, вызванном грамположительными кокками [31, 53]. В то же время, по данным R.Everts с соавт. [46], инфекционный процесс, вызванный стрептококками, хорошо поддается консервативной терапии, что позволяет сохранить имплантат.

Обнадеживающая работа представлена W.Zimmerli с соавт. [36]. Авторы на основании рандомизированного плацебо-контролируемого исследования доказали эффективность длительной (при эндопротезах тазобедренного сустава – 3 мес., при эндопротезах коленного сустава – 6 мес.) комбинированной антибактериальной терапии, основу которой составили рифампицин и цiproфлоксацин; эффективность составила до 100% (!). Подобной тактики придерживаются ряд специалистов из ведущих клиник, например, клиники Мейо [49]. Однако ограничиться только хирургической обработкой и длительной антибиотикотерапией возможно при условиях стабильности эндопротеза, доказанных при рентгенологическом обследовании, по данным непосредственной ревизии в ходе операции и возможностей скорейшей диагностики осложнений (3-5 дней от начала клинических проявлений) [36].

### **Антибактериальная терапия**

Неотъемлемая и обязательная составная часть комплексного лечения инфекционных осложнений после эндопротезирования – системная антибиотикотерапия. Желательно, чтобы выбор препаратов должен быть основан на данных о чувствительности выделенных возбудителей, но это возможно не более, чем в 50% случаев имплантант-ассоциированной инфекции. Поэтому, в подобных случаях, а также до получения результатов из бактериологической лаборатории, выбор антибиотиков производится эмпирически.

Существуют некоторые общие правила системной антибиотикотерапии инфекционных осложнений после эндопротезирования:

1. для обеспечения максимальной биодоступности в очаг инфекционного воспаления препараты следует вводить внутривенно. Данное положение актуально для бета-лактамов – чем длительнее поддерживаются концентрации, превышающие МПК для патогенных бактерий – возбудителей осложнений, тем скорее наступает их эрадикация, поэтому одним из альтернативных обычному болюсному введению препаратов у данных пациентов может стать длительная внутривенная инфузия;
2. нужно соблюдать определенную продолжительность курса лечения – не менее 4-6 недель при вариантах лечения, предусматривающих удаление эндопротеза, и 3-6

месяцев при избрании менее радикальной тактики, направленной на сохранение эндопротеза (46);

3. в схему терапии инфекции, вызванной метициллин-чувствительными стафилококками и стрептококками, не следует включать ванкомицин.

Учитывая стабильный рост резистентности к метициллину среди стафилококков, как *S.aureus*, так и коагулазо-негативных (*S.epidermidis*), в случае высокой локальной распространенности MRSA или MRSE в схемы лечения нужно включать гликопептиды (ванкомицин) или оксазолидиноны (линезолид).

По-прежнему сохраняет актуальность комбинация цефазолина (Нацеф®) или оксациллина с аминогликозидами (гентамицин) – цефалоспорины I поколения и оксациллин активны в отношении пенициллин-резистентных грамположительных кокков, аминогликозиды, помимо активности в отношении грамотрицательных бактерий, в комбинации с бета-лактамами оказывают выраженное синергидное действие [57].

Все же, ввиду высокой распространенности пенициллин-резистентных штаммов грамположительных кокков и возможности их ассоциации с грамотрицательными условно-патогенными возбудителями, препаратами выбора должны стать цефалоспорины III-IV поколений (цефтриаксон (Цефтриабол®), цефепим (Максицеф®)), которые высоко активны как в отношении грамположительных кокков, так и грамотрицательных бактерий, особенно из семейства *Enterobacteriaceae*. К тому же, именно цефалоспорины сочетают в себе активность в отношении клинически значимых патогенов, малую токсичность, возможность длительного приема (редко развивается приобретенная резистентность бактерий и характерна хорошая переносимость терапии), простоту дозировки и возможность комбинации с аминогликозидами и гликопептидами. Цефепим (Максицеф®) – препарат выбора и при тяжелом течении инфекции, поскольку он обладает выраженным бактерицидным действием в отношении и стафилококков, и стрептококков, что немаловажно, так как описаны случаи инфекционных осложнений после эндопротезирования, вызванные пенициллин-резистентными пневмококками [55]. При недоказанной этиологической роли MR-стафилококков применяется монотерапия цефалоспоринами IV поколения [56].

Ряд авторов [58] предлагают в схемы выбора включать ванкомицин, который хорошо сочетается с антибиотиками, активными в отношении грамотрицательных бактерий – цефтазидимом (Вицеф®), ципрофлоксацином, офлоксацин или ингибитор-защищенными пенициллинами.

Альтернативными схемами являются комбинации ванкомицина с ципрофлоксацином, ванкомицина с азтреонамом или ванкомицина с антисинегнойным аминогликозидом (амикацин). В то же время, по рекомендациям The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (2005), эти сочетания антибактериальных средств являются схемами выбора.

Одной из перспективных, по данным W.Zimmerli с соавт. [36], схемой лечения можно считать 2-х недельный курс, включающий сочетание бета-лактама (в оригинале - флуоксациллин, 2 г в/в болюсно каждые 6 часов) или, при непереносимости бета-лактамов, ванкомицина (1 г в/в медленно болюсно каждые 12 часов) с рифампицином (450 мг каждые 12 часов per os). Затем бета-лактамы или ванкомицин заменяли на пероральный прием ципрофлоксацина (750 мг каждые 12 часов) и продолжали прием рифампицина (450 мг каждые 12 часов per os). Пероральный прием антибиотиков продолжали 3 мес. при осложнениях после эндопротезирования тазобедренного и 6 мес. после эндопротезирования коленного суставов. Поразительно, но эффективность терапии составила 100%!

Хорошие клиническая эффективность и комплаенс при лечении инфекций костей и суставов пероральными формами фторхинолонов являются поводом для включения их в стандартные режимы терапии [35]. Тем не менее, следует помнить, что монотерапия фторхинолонами (ципрофлоксацином и офлоксацином) неэффективна более, чем в половине случаев [36] из-за высокой частоты резистентности среди грамположительных кокков к этим препаратам.

Среди других альтернативных препаратов следует отметить линкозамиды (клиндамицин) в сочетании с аминогликозидами. Линкозамиды характеризуются выраженной пенетрацией в костную ткань с созданием в ней высоких концентрации как после внутривенного введения, так и при пероральном приеме, помимо этого, данные антибиотики высокоактивны в отношении грамположительных кокков и ряда клинически значимых анаэробов. Существенным ограничением к длительной терапии этими препаратами является высокая частота развития антибиотик-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита [60, 61]. Относительно новым препаратом, который высокоактивен в отношении грамположительных полирезистентных возбудителей, в том числе энтерококков, является линезолид, эффективный в лечении тяжелых инфекций как при парентеральном пути введения, так и при пероральном приеме [62].

Как только будет получен результат бактериологических тестов, возможна коррекция эмпирической терапии. Препаратами выбора для лечения инфекции, вызванной метициллин-резистентными стафилококками и стрептококками, являются гликопептиды

(ванкомицин) в комбинации с цефалоспоридами III-IV поколения (цефтриаксон (Цефтриабол<sup>®</sup>), цефепим (Максифеф<sup>®</sup>)) или аминогликозидами. При обнаружении метициллин-чувствительных грамположительных микроорганизмов препаратами выбора могут стать цефалоспорины III-IV поколений – цефтриаксон (Цефтриабол<sup>®</sup>) или цефепим (Максифеф<sup>®</sup>). Имеются данные о высокой эффективности монотерапии цефтриаксоном (Цефтриабол<sup>®</sup>) больных с MS *S.aureus*-опосредованной инфекцией после эндопротезирования (всем больным выполнялась хирургическая обработка очага с одновременным удалением металлоконструкции [38]).

Антистафилококковые пенициллины (оксациллин) и цефазолин (Нацеф<sup>®</sup>) в комбинации с аминогликозидами - один из вариантов эффективной и недорогой парентеральной терапии в случаях инфекции, вызванной метициллин-чувствительными штаммами стафилококков, которую рекомендуется назначать сразу же после оперативного вмешательства и продолжать не менее 4-6 недель.

Парентеральная внутривенная антибиотикотерапия продолжительностью 4-6 недель является обязательным компонентом любого из избранных методов лечения – с сохранением эндопротеза или с его удалением и последующей реимплантацией. Во втором случае 4-6 недельного курса вполне достаточно (естественно, если к его окончанию имеются все критерии купирования инфекционного процесса). Тактика, при которой пациенту всеми силами стремятся сохранить эндопротез, требует продолжения приема пероральных форм антибиотиков до полугода

При энтерококковой инфекции терапией выбора является комбинация ампициллина с гентамицином [58].

Альтернативными схемами, которые в ряде авторитетных зарубежных руководств [59], представлены как схемы выбора, могут быть комбинации цiproфлоксацина с рифампицином (в случаях выделения бактерий, чувствительных к данной комбинации) или ванкомицина с рифампицином (при резистентности возбудителей к цiproфлоксацину). С рифампицином рекомендуют также комбинировать оксациллин при лечении осложнений, вызванных как MSSA/MSSE, так и MRSA/MRSE [59]. Рифампицин рассматривается как один из активных в отношении метициллин-резистентных стафилококков антибиотик, к которому редко развивается устойчивость флоры, причем доказана его высокая эффективность на особые формы бактерий, развивающиеся на поверхности имплантата [47, 50, 51]. Одним из преимуществ подобных схем является возможность ступенчатой терапии комбинацией цiproфлоксацин/рифампицин, когда первые 4 недели антибиотики назначаются парентерально (цiproфлоксацин), а затем

переходят на пероральный прием. Следует помнить об особенностях длительного использования рифампицина – как правило, происходит окрашивание биологических жидкостей в красно-оранжевый цвет, к тому же, рифампицин является индуктором микросомальных ферментов системы цитохрома и ускоряет метаболизм многих лекарственных средств.

Конкретных схем длительной супрессивной антибактериальной терапии не существует. Одни авторы указывают на высокую (до 100%) эффективность комбинации ципрофлоксацина с рифампицином [36]; другие рекомендуют прием высоких доз котримоксазола [63]; третьи предлагают комбинацию фузидиевой кислоты или офлоксацина с рифампицином [64]. Все же, в каждом конкретном случае следует руководствоваться данными о характере и чувствительности возбудителей, переносимости препаратов и помнить о риске развития резистентных штаммов микроорганизмов.

Контроль за эффективностью терапии проводят не только по окончании 4-6 недельного курса, но и через месяц, а затем через 10-14 недель после выписки больного [65]. Важнейшими критериями, помимо нормализации температуры тела, отсутствия гнойного отделяемого и купирования болей, являются снижение СОЭ до нормальных цифр, отсутствие нейтрофильного лейкоцитоза и сдвига лейкоцитарной формулы влево, а также С-реактивного белка в биохимическом анализе крови [66].

Таблица 3.

Антимикробная терапия инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов.

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<b>Эмпирическая терапия (4-6 недельный курс)</b>		
<i>S.epidermidis</i>	цефепим (Максифе <sup>®</sup> ) – 2 г в/в каждые 12 часов или	ципрофлоксацин – 400 мг, в/в инфузия каждые 12 часов
<i>S.aureus</i>	цефтриаксон (Цефтриабол <sup>®</sup> ) – 2 г в/в каждые 24 часа	или
<i>Streptococcus spp.</i>	+/-	офлоксацин - 400 мг, в/в инфузия каждые 12 часов
Реже:	амикацин - 20 мг/кг (развести на 100 мл физиологического р-ра) в/в медленно каждые 24 часа	+
Грамотрицательные бактерии ( <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.aeruginosa</i> ),	цефазолин (Нацеф <sup>®</sup> ) – 2 г в/в каждые 8 часов или	рифампицин – 450 мг каждые 12 часов перорально
Анаэробы	оксациллин - 2 г в/в каждые 4 часа +	клиндамицин - 600 – 900 мг в/в каждые 8 часов
	амикацин - 20 мг/кг (развести на 100 мл физиологического р-ра) в/в медленно каждые 24 часа или	+
	гентамицин – 5 мг/кг (развести на 100 мл физиологического р-ра) в/в медленно каждые 24 часа	амикацин - 20 мг/кг (развести на 100 мл физиологического р-ра) в/в медленно каждые 24 часа
	или	или
	гентамицин – 5 мг/кг (развести на 100 мл физиологического р-ра) в/в медленно каждые 24 часа	гентамицин – 5 мг/кг (развести на 100 мл физиологического р-ра) в/в медленно каждые 24 часа

**Таблица 3.**

Антимикробная терапия инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов (продолжение).

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
При высоком риске (или выделении) MRSA/MRSE	<p>ванкомицин - 1 г, в/в инфузия каждые 12 часов                      +                      цефепим (Максипеф®) – 2 г в/в каждые 12 часов                      или                      цефтриаксон (Цефтриабол®) – 2 г в/в каждые 24 часа</p> <p>ванкомицин - 1 г, в/в инфузия каждые 12 часов                      +                      амикацин - 20 мг/кг (развести на 100 мл физиологического р-ра) в/в медленно каждые 24 часа                      или                      гентамицин – 5 мг/кг (развести на 100 мл физиологического р-ра) в/в медленно каждые 24 часа</p>	<p>ванкомицин - 1 г, в/в инфузия каждые 12 часов                      +                      рифампицин – 450 мг каждые 12 часов перорально</p> <p>линезолид – 600 мг каждые 12 часов перорально</p>

Таблица 3.

Антимикробная терапия инфекционных осложнений после эндопротезирования крупных суставов.

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<b>Поддерживающая терапия (мин. 3 мес. при эндопротезе тазобедренного сустава, 6 мес. при эндопротезе коленного сустава)</b>		
<i>S.epidermidis</i>	ципрофлоксацин - 750 мг перорально каждые 12 часов	фузидиевая кислота - 1000 мг перорально каждые 12 часов
<i>S.aureus</i>	или	+
<i>Streptococcus spp.</i>	офлоксацин – 400 мг перорально каждые 12 часов +	рифампицин – 450 мг перорально каждые 12 часов
Реже:	рифампицин – 450 мг перорально каждые 12 часов	ко-тримоксазол – 10 мг/кг/сутки на два приема (каждые 12 часов) перорально
Грамотрицательные бактерии ( <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P.aeruginosa</i> ), Анаэробы		

**Примечание:**

- указанные схемы могут с успехом применяться у больных с инфекционными осложнениями после погружного остеосинтеза или после различных вариантов ортопедических вмешательств с применением имплантантов;
- здесь и в таблице 4: Нацеф<sup>®</sup>, Цефурабол<sup>®</sup>, Цефабол<sup>®</sup>, Цефтриабол<sup>®</sup>, Максицеф<sup>®</sup>, Урофосфабол<sup>®</sup> – высококачественные парентеральные антибиотики производства ООО «АБОЛмед», Россия.

Возможно, свое применение в лечении инфекционных осложнений после эндопротезирования найдет фосфомицин (Урофосфабол®) - препарат, который активен в отношении стафилококков, в том числе MRSA, а также грамотрицательных бактерий. К тому же, фосфомицин доказал эффективность в лечении остеомиелитов [71], имеет отличную биодоступность [54], хорошо переносится больными, не требует специального расчета дозы и в комбинации с ампициллином, гликопептидами, линезолидом, фторхинолонами оказывает выраженное синергидное действие в отношении полирезистентных штаммов грамположительных кокков [68-70]. Поэтому, у больных с аллергией на бета-лактамы или фторхинолоны, а также при низком уровне чувствительности флоры к гликопептидам фосфомицин (Урофосфабол®) явился бы хорошей альтернативой общепринятым схемам антибиотикотерапии.

После длительного (3-6 мес. и более) поддерживающего курса антибиотикотерапии, по данным А.Меехан с соавт.[49], процент рецидивов инфекции не превышает 11%.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

В настоящее время разработаны конкретные рекомендации по профилактике ранних и поздних инфекционных осложнений после эндопротезирования. Так, до оперативного вмешательства необходимо выполнить коррекцию нарушения обмена веществ: нормализовать уровень глюкозы при сахарном диабете, по возможности, рекомендовать больному диету или другие лечебные мероприятия, способствующие снижению массы тела. Также проводится санация всех возможных очагов инфекции (особое внимание обращается на санацию полости рта [21]), а также курс терапии, направленный на устранение бессимптомной бактериурии.

Собственно в ходе оперативного вмешательства проводится периоперационная антибиотикопрофилактика по одной из схем (табл. 4).

В реконструктивной ортопедии при выполнении первичных или повторных эндопротезирований широкое распространение получили местные формы антибиотиков, например, костные цементы или специальные композиты с одним из антибиотиков (гентамицином, тобрамицином, ванкомицином, клиндамицином, эритромицином или колистином) [40].

Среди других способов профилактики следует отметить тщательное соблюдение всех правил асептики в операционных (в том числе ультрафильтрация воздуха в операционных и ламинарные направления воздушных потоков [4]), бережное обращение с тканями,

атравматичная техника хирурга, тщательный гемостаз, сокращение времени вмешательства и использование протезов, совместимых с биологическими тканями как биологически, так и биомеханически.

**Таблица 4.**

Режимы периоперационной антибиотикопрофилактики в реконструктивной ортопедии (имплантация эндопротезов) [39].

<b>Антибиотик</b>	<b>Режим введения</b>
Цефазолин (Анцеф <sup>®</sup> , Нацеф <sup>®</sup> )	<b>2 г в/в за 15 мин</b> до начала операции (вместе с вводным наркозом), затем 2-3 дозы по <b>1 г в/в</b> через 8, 16 и 24 часа после операции
Цефтриаксон (Роцефин <sup>®</sup> , Цефтриабол <sup>®</sup> )	<b>1-2 г в/в за 15 мин</b> до начала операции (вместе с вводным наркозом)
Цефуроксим (Зинацеф <sup>®</sup> , Цефурабол <sup>®</sup> )	<b>1,5 г в/в за 15 мин</b> до начала операции (вместе с вводным наркозом), затем 2-3 дозы по <b>0,75 г в/в</b> через 8, 16 и 24 часа после операции
<b>При высоком риске MRSA (высокая частота встречаемости инфекционных осложнений, вызванных MRSA/MRSE в стационаре) и пациентов с аллергией на бета-лактамы</b>	
Ванкомицин	<b>1 г, начать в/в инфузию за 60 мин до операции</b> , затем 1-2 дозы по <b>1 г в/в</b> через 12 и 24 часа после операции
Линезолид	<b>600 мг, начать в/в инфузию за 30 мин до операции</b> , затем 1-2 дозы по <b>600 мг в/в</b> через 12 и 24 часа после операции
Тейкопланин	<b>400 мг внутривенно за 30 мин</b> до операции

**Примечание:**

- при длительности операции более 1 часа и использовании антибиотиков с коротким периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – цефазолин, цефуроксим - повторную дозу рекомендуется вводить на операционном столе из расчета 1 г цефазолина каждые последующие 2 часа оперативного вмешательства, или 0,75 г цефуроксима на каждый последующий 1 час оперативного вмешательства.
- при использовании жгута предоперационную дозу рекомендуется вводить за 30 мин до операции.

В послеоперационном периоде профилактика инфекционных осложнений заключается в тщательном уходе за раной и предупреждении бактериемий. Возникающие в послеоперационном периоде вспышки новых или обострение старых очагов инфекции в ротоглотке, мочевыводящих путях, коже и мягких тканях требуют незамедлительного интенсивного лечения.

В отличие от пациентов с искусственными клапанами сердца [72], для больных с имплантированными суставами пока нет конкретных рекомендаций по

антибиотикопрофилактике гематогенной диссеминации бактерий при различных стоматологических манипуляциях. Однако American Dental Association [18] рекомендует проводить подобные мероприятия у больных с искусственными суставами, которые подвергаются вмешательствам с высоким риском бактериемии: реимплантация зуба, экстракция многокорневого зуба, удаление прикорневой кисты и др. (табл. 5).

**Таблица 5.**

Режимы антибиотикопрофилактики у больных категории риска с тотальными эндопротезами крупных суставов перед стоматологическими вмешательствами.

<b>Пациенты</b>	<b>Режимы</b>
Нет аллергии на пенициллины и цефалоспорины	Цефалексин или амоксициллин – 2 г перорально за 1 час до стоматологического вмешательства
Нет аллергии на пенициллины и цефалоспорины, но прием препаратов перорально невозможен	Цефазолин 1 г в/в или в/м или амоксициллин 2 г в/м или в/в за 1 час до стоматологического вмешательства
Аллергия на пенициллины и цефалоспорины	Клиндамицин 600 мг перорально за 1 час до стоматологического вмешательства
Аллергия на пенициллины и цефалоспорины, но прием препаратов перорально невозможен	Клиндамицин 600 мг в/в или в/м за 1 час до стоматологического вмешательства

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Инфекционные осложнения после эндопротезирования крупных суставов – очень тяжелые состояния, требующие колоссальных затрат времени хирургов, материальных средств и, как правило, ведущие к сомнительному функциональному исходу проведенного ортопедического вмешательства.

В лечении данной группы больных существует три основных лечебных стратегии:

- удаление эндопротеза с ревизией и хирургической обработкой параартикулярных тканей с последующим реэндопротезированием в ближайший (6 нед.) или отдаленный (до 12 мес.) периоды;
- тактика, направленная на оставление эндопротеза, что требует особо тщательной хирургической обработки очага и хорошо спланированной эмпирической или этиотропной антимикробной терапии;
- наконец, консервативная тактика, при которой используется только антимикробная терапия; прогноз и исходы при данном виде лечения неблагоприятны, поэтому в настоящее время показания к такому виду лечения очень ограничены.

Без рациональной антибиотикотерапии справиться с инфекционными осложнениями не представляется возможным. Поэтому, у всех больных первые 4-6 недель применяется интенсивный курс, включающий мощные антибиотики, которые следует вводить парентерально (внутривенно).

Среди препаратов первой линии, по-прежнему, ведущие позиции занимают цефалоспорины как I, так и III-IV поколений. Важнейшие из них – цефазолин (Нацеф®), цефтриаксон (Цефтриабол®) и цефепим (Максифеф®); последние два препарата эффективны в качестве монотерапии.

Широкое распространение MRSA/MRSE требует включения в комбинации гликопептидов, оксазолидинонов и других препаратов, активных в отношении метициллин-резистентных кокков. Успех такой терапии зависит от степени чувствительности возбудителя к данным антибиотикам, поскольку все чаще в литературе появляются указания на распространение ванкомицин-резистентных штаммов или бактерий с умеренной чувствительностью к ванкомицину (VRSA/VRSE или VISA/VISE).

В настоящее время разработаны и с успехом применяются схемы периоперационной антибиотикопрофилактики гнойно-септических инфекционных осложнений после эндопротезирования, основу которых составляют цефалоспорины I-III поколений. Эффективность их доказана на практике, поэтому лучше заблаговременно обеспечить надежную защиту операционной раны в ходе операции, чем в послеоперационном периоде бороться с хирургической инфекцией.

Не следует забывать, что больные с искусственными суставами – особая категория лиц, требующая предельного внимания и в отдаленном послеоперационном периоде. Любые инвазивные манипуляции у них должны оцениваться с точки зрения риска гематогенной

диссеминации микроорганизмов, которую также необходимо заблаговременно предупредить.

#### ИСПОЛЬЗУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Powers KA, Terpenning MS, Voice RA, Kauffman CA. Prosthetic joint infections in the elderly. *Am J Med.* 1990;88(5N):9N-13N.
2. Saccante M. Periprosthetic joint infections: a review for clinicians. *Infect Dis Clin Pract.* 1998;7:431-441.
3. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science.* 1987;237:1588-1595.
4. Charnley J. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. *Clin Orthop.* 1972;87:167-187.
5. Cruess RL, Bickel WS, VonKessler KLC. Infections in total hips secondary to a primary source elsewhere. *Clin Orthop.* 1975;106:99-101.
6. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. *Clin Orthop.* 1988;229:131-142.
7. Brause B. Sepsis: the rational use of anti-microbials. In: Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, eds. *The Adult Hip.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998:1343-1349.
8. Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, Dorey FJ. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty: the significance of hematogenous and recurrent infections. *Clin Orthop.* 1992;280:200-207.
9. Inman RD, Gallegos KJ, Brause BD, et al. Clinical and microbial features of prosthetic joint infections. *Am J Med.* 1984;77:47-53.
10. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1247-1254.
11. Vogely HC, Oner FC, Fleer A, et al. Hematogenous infection of a total hip prosthesis due to *Clostridium perfringens.* *Clin Infect Dis.* 1999;28:157-158.
12. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br.* 1984;66B:580-582.
13. Bengtson S. Prosthetic osteomyelitis with special reference to the knee: risks, treatment, and costs. *Ann Med.* 1993;25:523-529.
14. Gillespie WJ. Prevention and management of infection after total joint replacement. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1310-1317.
15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Report, Data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. *Am J Infect Control.* 1996;24:380-388.
16. Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty: a 6 year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand.* 1991;62:301-311.

17. Lindqvist C, Slatis P. Dental bacteremia: a neglected cause of arthroplasty infections? *Acta Orthop Scand.* 1985;56:506-508.
18. American Dental Association Report. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc.* 1997;128:1004-1008.
19. Windsor RE. Management of total knee arthroplasty infection. *Orthop Clin North Am.* 1991;22:531-538.
20. Windsor RE, Insall JN, Urs WK, et al. Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72A:272-278.
21. Cuckler JM, Star AM, Alavi A, Noto RB. Diagnosis and management of the infected total joint arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 1991;22:523-530.
22. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77A:1807-1813.
23. Mariani BD, Martin DS, Levine MJ, et al. Polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty. *Clin Orthop.* 1996;331:11-22.
24. Tunney MM, Patrick S, Curran MD, et al. Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3281-3290.
25. Levine SE, Esterhai JL, Heppenstall RB, et al. Diagnoses and staging: osteomyelitis and prosthetic joint infections. *Clin Orthop.* 1993;295:77-86.
26. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA.* 1999;282:2131-2135.
27. Merkel KD, Brown ML, Fitzgerald RH. Sequential technetium-99m HMDP-gallium-67 citrate imaging for the evaluation of infection in the painful prosthesis. *J Nucl Med.* 1986;27:1413-1417.
28. Al-Sheikh W, Sfakianakis GN, Mnaymneh W, et al. Subacute and chronic bone infections: diagnosis using In-111, Ga-67, and Tc-99m MDP bone scintigraphy and radiography. *Radiology.* 1985;155:501-506.
29. Sayle BA, Fawcett HD, Wilkey DJ, et al. Indium-111 chloride imaging in the detection of infected prostheses. *J Nucl Med.* 1985;26:718-721.
30. Tattavin P, Cremieux AC, Pottier P, et al. Prosthetic joint infection: when can prosthesis salvage be considered? *Clin Infect Dis.* 1999;29:292-295.
31. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis.* 1997;24:914-919.
32. Mont MA, Waldman B, Banerjee C, et al. Multiple irrigation, debridement, and retention of components in infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1997;12:426-433.
33. Raut VV, Siney PD, Wroblewski BM. One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. *Clin Orthop.* 1995;321:202-207.
34. Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65A:1087-1098.
35. Rissing JP. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1327-1333.

36. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *JAMA*. 1998;279:1537-1541.
37. Cremieux AC, Carbon C. Experimental models of bone and prosthetic joint infections. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1295-1302.
38. Guglielmo BJ, Lubber AD, Paletta D, Jacobs RA. Ceftriaxone therapy for staphylococcal osteomyelitis: a review. *Clin Infect Dis*. 2000;30:205-207.
39. Antibiotic prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther*. 1997;39:97-102.
40. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, et al. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79B:590-595.
41. Tentino J.R. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis*. 2003 May 1;36(9):1157-61.
42. Ross J.J., Saltzman C.L., Carling P., Shapiro D.S. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 1;36(3):319-27.
43. Love C., Palestro C.J. Radionuclide imaging of infection. *J Nucl Med Technol*. 2004 Jun;32(2):47-57;
44. El Espera I., Blondet C., Moullart V., Saidi L., Havet E., Mertl P., Canarelli B., Schmit J.L., Meyer M.E. The usefulness of 99mTc sulfur colloid bone marrow scintigraphy combined with 111In leucocyte scintigraphy in prosthetic joint infection. *Nucl Med Commun*. 2004 Feb;25(2):171-5.
45. Lazzarini L., Conti E., Ditri L., Turi G., de Lalla F. Clostridial orthopedic infections: case reports and review of the literature. *J Chemother*. 2004 Feb;16(1):94-7.
46. Everts R.J., Chambers S.T., Murdoch D.R., Rothwell A.G., McKie J. Successful antimicrobial therapy and implant retention for streptococcal infection of prosthetic joints. *ANZ J Surg*. 2004 Apr;74(4):210-4.
47. Trampuz A., Osmon D.R., Hanssen A.D., Steckelberg J.M., Patel R. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop*. 2003 Sep;(414):69-88.
48. Rao N., Crossett L.S., Sinha R.K., Le Frock J.L. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. *Clin Orthop*. 2003 Sep;(414):55-60.
49. Meehan A.M., Osmon D.R., Duffy M.C., Hanssen A.D., Keating M.R. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr 1;36(7):845-9.
50. Blaser J., Vergeres P., Widmer A., Zimmerli W. In-vivo verification of an in-vitro model of antibiotic treatment of device-related infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39: 1134-39.
51. Zimmerli W., Frei R., Rajacic Z., et al. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infection due to *S.aureus*. *JAC*. 1994; 33: 959-67.
52. Horan T.C., Gaynes W.J., Jarvis W.R. CDC definition of nosocomial surgical infection, 1992: a modification of CDC definition of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992; 3(10):606-8.
53. Schoifet S., Morrey B. treatment of infection after total knee arthroplasty by debridement with retention of the components. *J Bone Joint Surg Am*. 1990. 72: 1383-1390.

54. Frossard M., Joukhadar C., Erovic B. Distribution and Antimicrobial Activity of Fosfomycin in the Interstitial Fluid of Human Soft Tissues. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2000; 44(10):2728-2732.
55. Ross J.J., Saltzman C.L., Carling P., Shapiro D.S. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb 1;36(3):319-27.
56. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Рук. для врачей – М.: Боргес, 2002.-436с.
57. Urban J., Garvin K. Prosthetic joint infections. *Current Treatment Options in Infectious Diseases* 2003, 5:309-321.
58. Duggan J., Georgiadis G., MD, Kleshinski J. Management of Prosthetic Joint Infections. *Infect Med*. 2001;18(12):534-541.
59. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 35th Edition. Antimicrobial therapy Inc., 2005.
60. Teasley D.G. et al. Prospective randomized trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile* - associated diarrhea and colitis.// *Lancet*.-1983.-Vol.2, -P.1043.
61. Thomas C., Stevenson M., Riley T. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 51, 1339-1350.
62. Mogenet I, Raetz-Dillon S, Canonge JM, Archambaud M, Bonnet E. Successful treatment of *Staphylococcus epidermidis* hip prosthesis infection with oral linezolid. *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):986-8.
63. Stein A, Bataille JF, Drancourt M: Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1998, 42:3086-3091.
64. Drancourt M, Stein A, Argenson JN: Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampin. *J Antimicrob Chemother* 1997, 39:235-240.
65. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS: Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. *J Bone Joint Surg Am* 2000, 82:1552-1557.
66. Spangehl M.J., Masri B.A., O'Connell J.X. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1999, 81:672-683.
67. Banit D.M., kaufer H., Hartford J. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop*. 2002; 401: 230-8.
68. Zeitlinger M.A., Marsik C., Georgopoulos A., et al. Target site bacterial killing of cefpirome and fosfomycin in critically ill patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2003, 21:6:562 – 567.
69. Grif K., Dierich M., Pfaller K.. *In vitro* activity of fosfomycin in combination with various antistaphylococcal substances. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2001) 48, 209-217.
70. Legat F. J., Maier A., Dittrich P., et al. Penetration of Fosfomycin into Inflammatory Lesions in Patients with Cellulitis or Diabetic Foot Syndrome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, January 2003, Vol. 47, No. 1, p. 371-374.
71. Meissner A., Haag R., Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomycin medication in chronic osteomyelitis. *Infection*. 1989 May-Jun;17(3):146-51.
72. Durack D.T. Prevention of infective endocarditis. *N Engl J Med* 1995, 332:38-44.