

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ЛЕЧЕНИЕ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ
ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

(T84.5; T84.7; Z96.6)

Клинические рекомендации

**Утверждены на Всероссийской конференции
«Вреденовские чтения» 27.09.2013**

**Рассмотрены на заседании
профильной комиссии 28.10.2013**

Санкт-Петербург

2013

Заболевания:

Z 96.6 Наличие ортопедических имплантатов суставов

T84.5

T84.7

СОДЕРЖАНИЕ

МЕТОДОЛОГИЯ	4
1. АКТУАЛЬНОСТЬ	7
2. ПАТОГЕНЕЗ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	8
3. КЛАССИФИКАЦИЯ	12
4. ДИГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	16
4.1. Предоперационное обследование	16
4.2. Интраоперационная диагностика	18
5. СТРАТЕГИЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ПРЕДСТОЯЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	20
6. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ С СОХРАНЕНИЕМ ЭНДОПРОТЕЗА	25
6.1. Параэндопротезная инфекция, вызванная стафилококками	25
6.2. Параэндопротезная инфекция, вызванная другими микроорганизмами	27
7. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ОДНОЭТАПНОЙ РЕВИЗИИ	30
7.1. Параэндопротезная инфекция, вызванная стафилококками	30
7.2. Параэндопротезная инфекция, вызванная другими микроорганизмами	31
8. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ АМПУТАЦИИ	31
9. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	32
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	34

Клиническое применение:

Семейная практика

Ортопедическая хирургия

Педиатрия

Предполагаемые пользователи:

Врачи ортопеды-травматологи

Специалисты по инфекционным заболеваниям

Врачи других специальностей

Администраторы лечебных учреждений

Юристы

Цель клинических рекомендаций:

Данный протокол разработан с целью стандартизации алгоритмов диагностики и лечения больных с параэндопротезной инфекцией тазобедренного сустава.

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, используемые для сбора / Выбора доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, используемых для сбора доказательств:

Доказательной базой для написания настоящих клинических рекомендаций являются материалы, вошедшие в MedLine, базу Cochrane, материалы издательства Elsevier и статьи в авторитетных отечественных журналах по травматологии и ортопедии. Глубина поиска составляет 20 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:
консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
C	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+

1. АКТУАЛЬНОСТЬ

Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТБС) получило широкое распространение в ортопедической практике, как эффективный метод избавления больного от страданий и восстановления функции конечности. Однако еще в 1979 г. J. Charnley предсказал, что инфекционные осложнения будут ведущей проблемой сообщества ортопедов будущего. Действительно, спустя десятилетия, многочисленные исследования подтверждают его слова [1]. Параэндопротезная инфекция (ППИ) является третьей среди главных причин неудовлетворительных результатов оперативного лечения, серьезной угрозой здоровью пациентов и составляет значительную долю расходов учреждений здравоохранения [1, 6, 7].

Согласно Kurtz S. (2008) ежегодно в США регистрируют 2,0%-2,4% инфекционных осложнений первичного эндопротезирования [2]. Рациональное применение антибиотиков, развитие хирургических технологий позволяет уменьшить количество параэндопротезной инфекции до 0,6%-0,9% [8, 9]. Однако, несмотря на относительно низкую заболеваемость, инфекционные осложнения значительно ухудшают состояние больного, а финансовые затраты на их лечение остаются огромными. В Великобритании на лечение одного пациента тратят \$30-\$50 тысяч [10]. В США расходы на борьбу с параэндопротезной инфекцией увеличились с \$320 млн. в 2001 г. до \$566 млн. в 2009 г., а к 2020 г. их рост прогнозируют до \$1,620 млрд. [2].

В то же время, многие вопросы лечения параэндопротезной инфекции продолжают до сих пор оставаться актуальной темой дискуссий специалистов. Разнообразные клинические проявления параэндопротезной инфекции, скудные данные, полученные в ходе рандомизированных контролируемых исследований, являются причиной того, что лишь в наши дни формируются общепризнанные стандарты хирургической тактики.

2. ПАТОГЕНЕЗ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Параэндопротезная инфекция представляет собой частный случай имплантат-ассоциированной инфекции и вне зависимости от путей проникновения возбудителя, времени развития и выраженности клинических проявлений является специфической для эндопротезирования. При этом ведущая роль в развитии инфекционного процесса отводится микроорганизмам, их способности колонизировать биогенные и абиогенные поверхности [26, 27].

Основу патогенности микробов, вызывающих параэндопротезные инфекции, составляет их способность формировать на поверхностях имплантатов особые биопленки (биофильмы). Понимание этого факта, чрезвычайно важно для определения рациональной лечебной тактики [28].

На сегодняшний день высказывается предположение, что до 80% всех инфекционных болезней связано с образованием биопленок. Под микробными биопленками понимают – структурированное сообщество бактериальных клеток, заключенное в полимерный матрикс и прикрепленное к инертным или живым поверхностям. Источником образования биопленок являются отдельные планктонные (свободно живущие) клетки бактерий, которые способны прикрепляться к любым поверхностям. Бактерий, которые существовали бы только в планктонной форме, до настоящего времени не описано.

Исследования микробных биопленок показывают, что они имеют сложную, трехмерную структуру, во многом аналогичную организации многоклеточного организма. При этом основной структурной единицей биофильма является микроколония, состоящая из бактериальных клеток (15% - от состава биопленки), заключенных в экстраклеточный полисахаридный матрикс (гликокаликс) [15]. В процессе формирования биофильма сначала происходит адгезия аэробных микроорганизмов, а по мере его созревания, в глубоких слоях создаются условия для развития анаэробных микроорганизмов [13].

Бактериальная колонизация любого имплантата осуществляется в несколько этапов. Первый этап прикрепления (адгезии) бактерий к абиотическим поверхностям происходит в результате физико-химических взаимодействий (электростатических, сил поверхностного натяжения, сил Ваан-дер-Ваальса, гидрофобных и водородных связей). Было показано, что существует избирательная адгезия микробов к имплантату в зависимости от материала, из которого он выполнен. Адгезия штаммов *S. epidermidis* лучше происходит к полимерным частям эндопротеза, а штаммов *S. aureus* – к металлическим [36]. В тоже время, *S. epidermidis*, *S. Aureus* активно взаимодействует с белками организма хозяина (фибронектин, фибриноген, коллаген), которые покрывают конструкции эндопротеза немедленно после их имплантации (Foster T., 2000). Эффективность первичной адгезии может изменяться при отложении на поверхностях имплантата сывороточных белков или продуктов их деградации. Первичная адгезия, как правило, обратима.

Вторичная (специфическая) адгезия практически необратима. В реализации этого этапа принимают участие продуцируемые бактериями экзополисахариды, а также специфические адгезины. Конкретные механизмы специфической адгезии у грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов отличаются. Для реализации данного этапа формирования биопленки необходима экспрессия генов, репрессированных у планктонных форм бактерий. Экспрессия этих генов начинается в течение 10 мин после первичной адгезии. После специфической адгезии единичных клеток начинается процесс созревания биопленки: пролиферация микробных клеток, формирование гликокаликса и образование трехмерной структуры [42, 55, 67]. Бактериальные клетки, входящие в состав зрелой биопленки обозначаются как «сессильные» формы. Созревание биопленки регулируется феноменом «quorum sensing», который представляет собой процесс межклеточного общения бактерий, включающий продукцию аутоиндукторов, способных при определенных концентрациях индуцировать

функцию различных генов. Аутоиндукторы (низкомолекулярные соединения) синтезируются бактериями постоянно, однако, при малой популяции бактериальных клеток и, следовательно, при низкой концентрации аутоиндукторов их эффекты не проявляются и созревания биопленки не происходит. В случае увеличения бактериальной популяции локальная концентрация аутоиндукторов возрастает и после превышения критического порога запускается индукция («включение») ряда генов, к которым относятся гены вирулентности и гены, ответственные за формирование биопленок. По-видимому, именно на данном этапе важна роль эффективной антибактериальной профилактики, основной целью которой, является снижение интраоперационной микробной контаминации раны до безопасного уровня.

На этапе зрелой биопленки периодически в ее различных участках происходит гидролиз гликокаликса, переключение части бактерий с sessильного на планктонный фенотип и их высвобождение в окружающую среду. Это процесс, скорее всего, также регулируется системами «quorum sensing». В результате механического отрыва фрагментов биопленки также возможна диссеминация бактерий в другие места организма [21].

Существование бактерий в виде биопленок можно рассматривать как эффективную защитную стратегию. В условиях организма гликокаликс не допускает фагоцитоза бактерий нейтрофилами, стимулирует моноциты для создания простагландина E, который подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, В-лимфоцитарный бластогенез, производство иммуноглобулинов и хемотаксис [22].

Устойчивость к антибактериальным препаратам sessильных форм бактерий сложными и до конца нерасшифрованными механизмами, однако, для практической медицины именно это явление имеет фундаментальное значение. Микробные биоплёнки обладают свойством множественной антибиотикорезистентности, т. е. устойчивостью к антибиотикам из разных групп [19]. В клинических условиях это приводит к хронизации

инфекционного процесса. До настоящего времени причины сниженной восприимчивости sessильных форм бактерий являются предметом дискуссий.

Одной из причин высокой резистентности sessильных (биофленочных) форм бактерий рассматривают ограничения диффузии антибактериальных препаратов и питательных веществ в глубокие отделы биопленки. Одни экспериментальные данные показывают, что гликокаликс не является серьезным препятствием антибиотиков. Так молекулы рифампицина, фторхинолона и бета-лактамов проникают в самые глубокие отделы биопленки за несколько секунд [20]. Аминогликозиды проникают в глубокие отделы биопленок несколько хуже из-за их связывания полисахаридами гликокаликса. Таким образом, объяснить высокий уровень антибиотикорезистентности sessильных форм бактерий только сниженной проницаемостью биопленок для антибиотиков нельзя [79]. Другие исследования демонстрируют, что слизь, продуцируемая некоторыми патогенами, заполняя межклеточное пространство в биоплёнках, обладает связывающим антибиотик действием. Установлено подавление активности гликопептидов (ванкомицина, тейкопланина) и β -лактамов (оксациллина, цефотаксима) в опытах со слизистым матриксом, вырабатываемым штаммами *S. epidermidis* и *S. aureus* [21, 22].

Питательные вещества, углеводы и кислород из-за потребления и связывания в поверхностных слоях биопленки не проникают в глубокие слои, где создаются анаэробные условия, которые ограничивают пролиферацию бактерий и, как следствие, делают их устойчивыми к антибиотикам, активность которых проявляется, в основном, в отношении делящихся микроорганизмов [23, 24, 25, 79]. Интерес представляет и тот факт, что sessильные формы бактерий мало восприимчивы к антибиотикам, активность которых не зависит от темпа роста микробной популяции, что может быть связано с другим механизмом резистентности, а именно, с существованием в биоплёнках особых персистирующих форм бактерий или

персистеров. Персистер – это фенотипический вариант клеток с сильно заторможенным метаболизмом, так называемым «бактериальным анабиозом» [26]. В разных биоплёнках количество персистеров варьирует от 1 до 10% [27]. Механизм действия антибиотиков связан с угнетением жизненно важных для бактерий метаболических процессов, которые в клетках-персистерях ингибированы без участия антибиотиков. Таким образом, персистеры оказываются не доступны действию антимикробных агентов.

В заключение, следует подчеркнуть, что формирование микробных биопленок является ведущим элементом патогенеза параэндопротезной инфекции. В свете новых знаний о существовании различных механизмов множественной антибиотикорезистентности, которой характеризуются адгезированные формы бактерий, становится очевидной бесперспективность консервативной тактики, а также ревизионных вмешательств с сохранением эндопротеза у пациентов с параэндопротезной инфекцией II-III типа [53].

3. КЛАССИФИКАЦИЯ

Использование эффективной системы классификации парапротезной инфекции чрезвычайно важно для сравнения результатов и определения наиболее рациональной методики лечения [2].

При всем многообразии предложенных классификационных систем отсутствие международно-принятой системы критериев для построения диагноза и последующего лечения параэндопротезной инфекции свидетельствует о том, что лечение инфекционных осложнений эндопротезирования все еще плохо стандартизировано [70, 85].

Для всестороннего описания параэндопротезной инфекции необходимо учитывать следующие критерии: 1) локализация инфекции в ране; 2) путь инфицирования (экзогенный или эндогенный); 3) период возникновения (интервал времени между операцией и появлением первых признаков инфекции); 4) характер возбудителя инфекции (тип, патогенность и вирулентность); 5) состояние окружающих мягких тканей к моменту диагностики инфекции [29].

Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США разработаны критерии определения инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) [1, 44]. Согласно этим критериям ИОХВ подразделяют на две группы: инфекции хирургического разреза (хирургической раны) и инфекции органа/полости. ИОХВ разреза в свою очередь подразделяются на поверхностные (в патологический процесс вовлекаются только кожа и подкожная клетчатка) и глубокие инфекции (инфекция поражает глубокие ткани (фасцию, мышцы) в области разреза).

В зависимости от пути проникновения инфекции выделяют экзогенную (интра-, периоперационную) и эндогенную (гематогенную, лимфогенную) параэндопротезную инфекцию.

Известно, что экзогенная инфекция почти всегда развивается в ближайшее время после операции. Срок манифестации зависит от патогенных свойств микроорганизмов и может составлять от нескольких дней до 2-х лет [3, 32, 33]. Эндогенная инфекция развивается преимущественно в более поздний срок.

В зависимости от времени возникновения инфекционные осложнения разделяют на: 1) ранние (до 3-х месяцев); 2) отсроченные (от 4 месяцев до 2 лет); 3) поздние (после 3-х лет) [34]. Ранние осложнения часто связаны с экзогенной бактериальной колонизацией послеоперационной гематомы, проблемами заживления раны. Отсроченные, в большинстве наблюдений вызывает низковирулентная экзогенная флора, иногда эндогенная, характеризуются развитием нестабильности эндопротеза и болью при нагрузке на конечность. Поздние инфекционные осложнения возникают вследствие эндогенной колонизации из полости рта, дыхательной, мочеполовой систем или других источников хронической инфекции. Манифестация может быть острая, в форме сепсиса, или последовательная, сопровождающаяся формированием глубоких абсцессов, флегмон [32].

Однако лечебная тактика на основании предложенных классификационных схемах оказалась не достаточно эффективной. Так, согласно Antti-Poika L. (1990) удовлетворительные исходы лечения были получены лишь у 4,5% больных [3]. Учитывая опыт предшественников Tsukayama D.T. (1996) предложил более решительную хирургическую тактику в ранние сроки от манифестации инфекции. На основании собственных исследований, автор предложил считать ранними осложнения с длительностью проявления симптомов до 4-х недель после операции, поздними – от 4-х недель до одного года. Такой подход позволил добиться существенно более высоких положительных результатов лечения - 71% [4].

Сегодня классификация Tsukayama D.T. (1996) является наиболее распространенной среди ортопедов. Основными классификационными критериями, остаются, как и прежде, время манифестации инфекции и предполагаемый механизм инфицирования. Были разработаны современные протоколы лечения, определить показания к удалению или сохранению эндопротеза. Автор предложил четыре клинических типа ИОХВ, на основании которых сегодня выделяют острую послеоперационную, позднюю хроническую, острую гематогенную (отсроченную) параэндопротезную инфекцию и положительную интраоперационную культуру [4].

Таблица 3. Классификация параэндопротезной инфекции Tsukayama D.T. (1996)

Тип инфекции	Категории инфекции области хирургического вмешательства
I	Острая послеоперационная (менее 4 недель)
II	Поздняя хроническая (от 4 недель до 1 года)
III	Острая гематогенная/отсроченная (через год и более)
IV	Положительная интраоперационная культура (положительные посевы в 2-5 интраоперационных образцах тканей)

Острая послеоперационная параэндопротезная инфекция (I тип) возникает в течение первых 4-х недель после операции. Ее развитие преимущественно связывают с интраоперационной контаминацией микроорганизмами из окружающей среды или операционного поля (экзогенный путь). Возможно и эндогенное инфицирование, если установлен гематогенный путь распространения возбудителя.

Поздняя хроническая инфекция (II тип) развивается в срок от одного месяца до года после операции. Для нее характерно постепенное ухудшение функции и усиление боли в суставе. Как полагают, в большинстве наблюдений возбудитель инфекции попадает в рану во время операции, однако, вследствие его малого количества или низкой вирулентности, симптомы осложнения возникают позже. Кроме того, острую послеоперационную инфекцию рекомендуют считать «поздней хронической» в случае, когда диагноз установлен несвоевременно (позже 4-х недель) или проводимое лечение было недостаточным, так как эти два типа инфекции предполагают различную хирургическую тактику [36].

Острая гематогенная инфекция (III тип) возникает через год и более после операции, в области удовлетворительно функционирующего сустава. Развитие осложнения связывают с эпизодом бактериемии. Наиболее часто бактериемия развивается на фоне инфекции верхних и нижних дыхательных путей, полости рта, мочевыводящего тракта или кожных покровов. [Maderazo E. 1988]. Однако, в ряде наблюдений, установить источник инфицирования невозможно. Поэтому Morrey V. (2011) предложил считать осложнение острым гематогенным в случае известного источника возбудителя или острым отсроченным, когда источник инфекции не известен [36].

IV тип параэндопротезной инфекции Tsukayama D.T. (1996) определил, как положительную интраоперационную культуру [4]. Данный тип параэндопротезной инфекции подразумевает бессимптомную бактериальную колонизацию поверхности эндопротеза, выявленную во время ревизионной операции. Заключение делают на основании микробиологического анализа

образцов тканей. Для того чтобы исключить возможную контаминацию и последующее ошибочное диагностическое заключение, Tsukayama D.T. (1996) рекомендует учитывать два и более положительных интраоперационных посева, с изоляцией одного и того же патогенного микроорганизма [4].

4. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

4.1. Предоперационное обследование

1. Подозрительны в отношении ППИ пациенты имеющие любой из следующих симптомов (В-3):

- Свищи или отделяемое из раны над эндопротезом

Острое появление боли в области эндопротеза или любую хроническую боль в области эндопротеза в любом сроке после имплантации, особенно, если отсутствовал безболевого период в первые несколько лет после установки эндопротеза или были проблемы с заживлением послеоперационной раны или поверхностная или глубокая инфекция.

Необходимо выяснить тип протеза, дату имплантации, предшествующие операции на суставе, были ли проблемы с заживлением раны после имплантации, инфекции других локализаций, клинические симптомы при обращении, аллергия на лекарственные препараты и непереносимость лекарств, сопутствующая патология, предшествующие и нынешние результаты микробиологических исследований пунктатов или биоптатов, предшествующая АБ терапия ППИ, включая местную антибактериальную терапию (С-3).

2. Обследование пациента с подозрением на ППИ должно включать тщательный сбор анамнеза и клинический осмотр (С-3) (рис.1).

3. Если диагноз клинически не очевиден, всем пациентам с подозрением на ППИ необходимо выполнить анализ на СОЭ или СРБ если диагноз не очевиден клинически. Высокие цифры СОЭ и ЦРБ, по-видимому, являют-

ся лучшей диагностической комбинацией по чувствительности и специфичности (А-3).

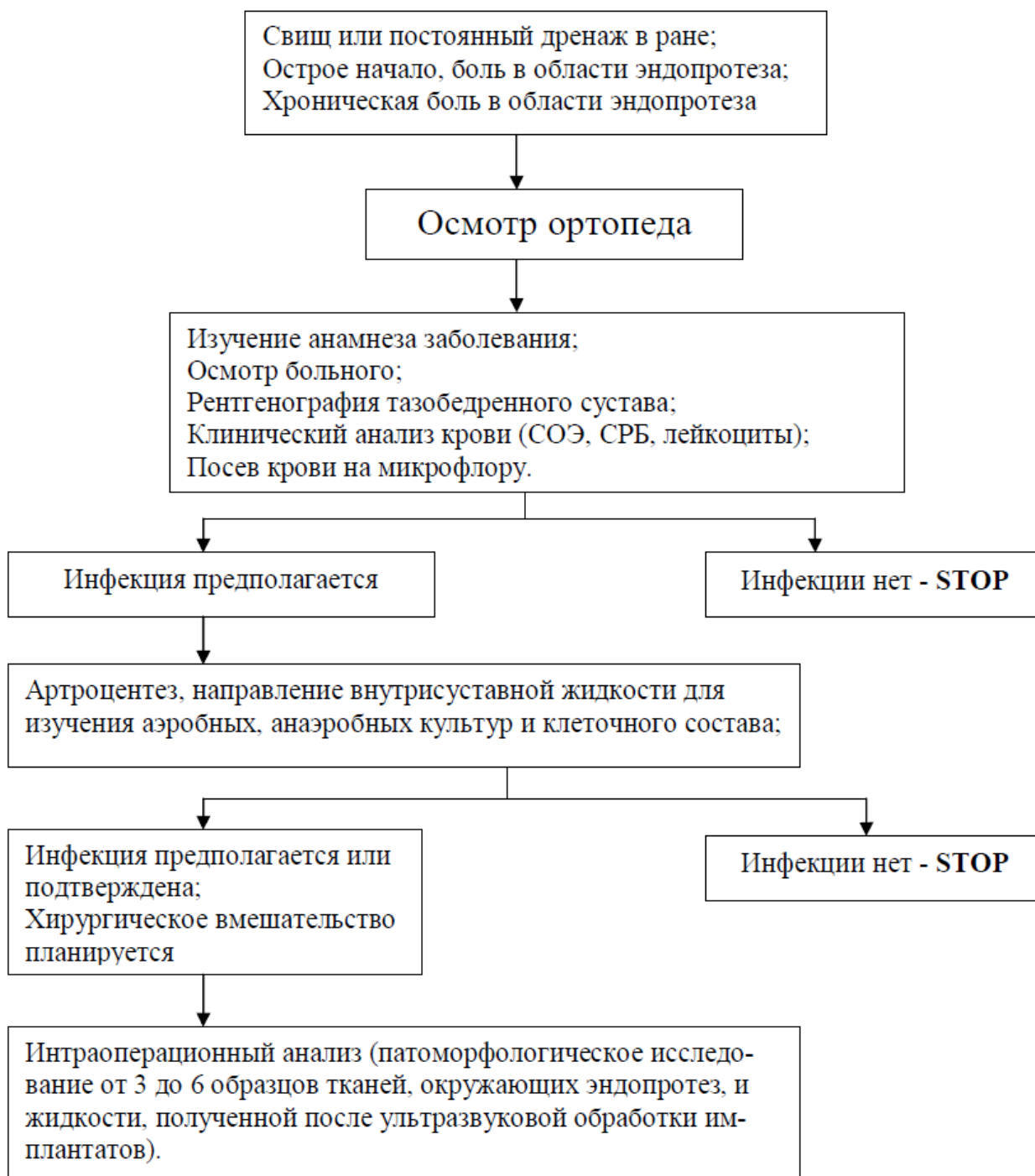


Рис. 1. Алгоритм диагностики параэндопротезной инфекции.

4. Всем пациентам с подозрением на ППИ необходимо выполнить обычную рентгенографию (А-3).

5. Всем пациентам с подозрением на острую ППИ необходимо выполнить диагностический артроцентез, если диагноз не очевиден клинически,

планируется операция и есть возможность безопасно отменить антибиотики. Артроцентез также показан пациентам с хронической болью, у которых получен неожиданно повышенный уровень СОЭ или СРБ (А-3) или есть клинические подозрения на ППИ. В этом может и не быть необходимости, если при такой ситуации запланирована операция и результат артроцентеза не окажет влияния на лечение. Анализ синовиальной жидкости должен включать подсчет клеток и подсчет лейкоцитарной формулы и посев на аэробы и анаэробы (А-3). Анализ на кристаллы может также быть произведен по показаниям.

6. При ППИ в случаях, когда пациент клинически стабилен, приостановка антибактериальной терапии как минимум за 2 недели до забора синовиальной жидкости повышает вероятность высеивания микроорганизмов (В-3).

7. Необходимо посеять кровь на аэробные и анаэробные микроорганизмы при наличии лихорадки, остром появлении симптомов или если пациент находится в состоянии, имеется подозрение на состояние или сопутствующую инфекцию или микробный агент (например, *Staphylococcus aureus*) которое делает наличие инфекции в крови более вероятным (В-3).

8. Для постановки диагноза ППИ нет необходимости рутинно использовать методики визуализации такие, как костное сканирование, сканирование с мечеными лейкоцитами, МРТ, КТ или позитронную эмиссионную томографию (В-3).

4.2 Интраоперационная диагностика

9. Интраоперационное гистопатологическое исследование образцов перипротезных тканей имеет очень высокую достоверность при наличии морфолога с опытом в интерпретации картины перипротезных тканей. Его необходимо выполнять во время ревизионного вмешательства, если клиническая картина позволяет заподозрить наличие инфекции, а её результат может

изменить тактику лечения, например, выполнить ревизию в один или в два этапа (В-3).

10. Как минимум 3, а в идеале 5 или 6 образцов перипротезных тканей должны забираться во время операции или сам удаленный эндопротез и направляться для посева на аэробы и анаэробы (В-2++).

11. Когда это возможно, следует приостановить антибактериальную терапию, как минимум, за 2 недели до забора тканей для посева. Это повысит вероятность высеваания микроорганизмов (А-2++).

12. Наличие свища, связанного с протезом является однозначным подтверждением наличия ППИ (В-3).

13. Наличие картины острого воспаления при гистопатологическом исследовании перипротезных тканей взятых при хирургической обработке или удалении протеза, описываемой патологом, очень подозрительно в отношении ППИ (В-2+).

14. Наличие гноя без другой известной причины, однозначно говорит о ППИ (В-3).

15. Два или более интраоперационных посева или комбинация предоперационного посева пунктата и интраоперационного посева выявившие один и тот же микроорганизм (неотличимый на основании общепринятых лабораторных тестов, включая генную и специальную идентификацию и стандартную антибиотикограмму) подтверждают наличие ППИ.

Рост вирулентного микроорганизма (например, *S. aureus*) в одном фрагменте ткани, взятой для биопсии, или синовиальной жидкости может также говорить о ППИ.

Один положительный посев из большой серии или положительный результат одного посева синовиальной жидкости указывающий на микроорганизм, являющийся обычным контаминирующим агентом (например, коагулаза негативный стафилококк или *Propionibacterium acnes*) нельзя однозначно расценивать как подтверждение ППИ и следует оценивать в комплексе с другими имеющимися данными (В-3).

16. Наличие ППИ возможно, даже если нет соответствия описанным выше критериям. Клиницист должен сам принимать решение на основании предоперационных и интраоперационных данных (В-3).

5. СТРАТЕГИЯ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ О ПРЕДСТОЯЩЕМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Рекомендации

17. Окончательное решение по варианту лечения должен принимать ортопед по согласованию с другими специалистами (например, инфекционистом, пластическим хирургом) если это необходимо. (С-3).

18. Пациентам с диагностированной ППИ, хорошо фиксированным эндопротезом, без свища, у которых после операции прошло не более 30 дней или 3 недель после появления симптомов инфекции следует выполнить хирургическую обработку (debridement) с сохранением эндопротеза (рис. 2) (А-2++).

Остальные пациенты, не отвечающие этим критериям, но для которых другая хирургическая тактика неприемлема или несет высокий риск могут тоже быть подвергнуты хирургической обработке с сохранением эндопротеза, но рецидив более вероятен (В-3). Хирургическая обработка без удаления инфицированного эндопротеза может выполняться открыто или артроскопически [55–80].

Открытая артротомия позволяет выполнить более полную хирургическую обработку и заменить полиэтиленовый вкладыш и является наиболее часто описываемой техникой.

Есть данные, что артроскопическая хирургическая обработка дает менее благоприятные исходы, чем открытая артротомия [62, 76].

Успешность хирургической обработки без удаления эндопротеза составляет 14%–100% [56–58, 60–62, 64, 66–74, 76–78, 81–84].

Частота неудач выше у пациентов со свищами [2, 67] и инфекциями, вызванными определенными типами микроорганизмов, такими как *S. Aureus*

(если не проводилась терапия в сочетании с рифампицином [67]) метициллин-резистентный стафилококк (MRSA) и грамотрицательные микроорганизмы [85–90].

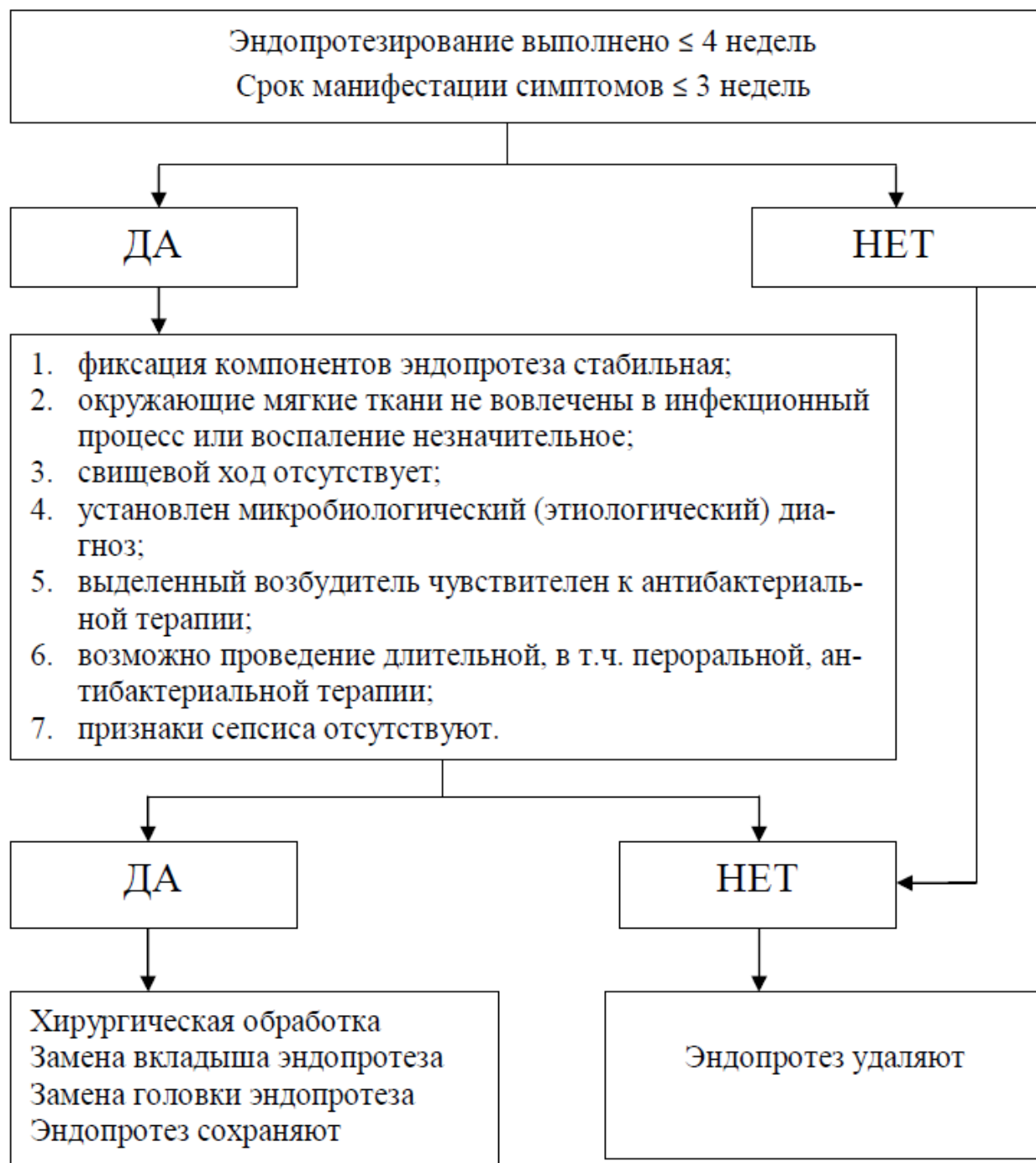


Рис. 2. Алгоритм выбора лечения больных параэндопротезной инфекцией с сохранением эндопротеза тазобедренного сустава.

В США традиционно практикуется двухэтапная ревизия. Она показана пациентам, не являющимся кандидатами к одноэтапной операции, которые, с

медицинской точки зрения, способны перенести несколько этапов и у которых хирург считает, что реэндопротезирование возможно с учётом имеющихся дефектов мягких тканей и кости (рис. 3) (В-3).

До реимплантации эндопротеза эксперты рекомендуют выполнить тесты на уровень СОЭ и СРБ для оценки успешности проведенного лечения. (С-III). Этапная или 2-этапная замена наиболее часто используется в США для лечения хронической ППИ, ассоциированной с расшатыванием компонентов [102–116]. Частота успеха, в целом достигает 87% [4].

Некоторые исследователи не рекомендуют спейсеры при MRSA инфекции, инфекции, вызванной small-colony variants или грибами, так как они считают, что спейсеры в таких ситуациях могут помешать эрадикации инфекции [2, 118].

В то же время опубликованы работы, свидетельствующие об успешном применении спейсеров при MRSA ППИ [119]. В более ранних исследованиях, ранняя реимплантация в течение 3 недель после резекции вела к высокой частоте неудач [110].

Серия исследований из Европы выявила благоприятные результаты реимплантаций в течение 2–6 недель при продолжении системной антибиотикотерапии в отобранной группе пациентов, если ППИ не вызвана MRSA, enterococci, полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами [2].

Отсроченная реимплантация, после 4–6 недель в/в антибиотикотерапии и безантибиотикового периода в 2–8 недель показала себя очень успешной. Эта стратегия широко используется в США [13, 104, 106, 120].

19. Эксперты рекомендуют брать анализ на СОЭ и СРБ для оценки успешности лечения перед реимплантацией.



Рис. 3. Алгоритм выбора лечения больных параэндопротезной инфекцией для двухэтапного ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Не смотря на то, что последние исследования позволяют предположить, что сохраняющиеся высокие значения СРБ и СОЭ могут быть не точны как факторы, говорящие о персистирующей ППИ после резекционной артропластики, необходимость последующей хирургической обработки должна определяться на основании всей клинической картины при определении времени реимплантации [124–126]

Рифампицин всегда должен использоваться в комбинации с другими антимикробными препаратами ввиду своей активности в отношении микроорганизмов в биопленке и высокой частоте резистентности при использовании в качестве монотерапии [2, 77, 143].

20. Одноэтапная ревизия или прямая замена эндопротеза для лечения ППИ не распространена в США, но может рассматриваться как вариант для пациентов с инфекцией ТЭТС с хорошими мягкими тканями, идентифицированным до операции микроорганизмом, восприимчивым к пероральным антибиотикам с отличной биодоступностью.

Вероятность неудачи возрастает при необходимости прибегнуть к костной пластике и невозможности использовать нагруженный антибиотиками костный цемент (рис. 4) (С-3).

Одноэтапная замена эндопротеза или ревизия включает удаление всех компонентов эндопротеза, полиметилметакрилатного цемента, удаление всей пораженной кости и мягких тканей и имплантацию нового эндопротеза.

Частота успеха при ТЭТС составляет 80%–90% и во многом зависит от тщательности хирургической обработки [93–95].

В большинстве работ использовался цемент с антибиотиками для фиксации нового эндопротеза [94, 96].

Последний анализ принятия решений отдает предпочтение прямой замене эндопротеза в сравнении с 2-х этапной ревизией [95].

Потенциальные преимущества одноэтапной замены складываются из экономии материальных средств для пациента и системы здравоохранения за счет исключения дополнительной операции, меньшего периода заболеваемости и меньшей стоимости [91, 95].

Окончательная (перманентная) резекционная артропластика может рассматриваться для не ходящих пациентов; пациентов с дефицитом костной ткани, плохим состоянием покрывающих сустав мягких тканей или с высокой резистентностью микроорганизмов, для которых ограничена медикаментозная терапия; пациенты, которым противопоказаны множественные большие операции; пациенты с рецидивом проведенной ранее двухэтапной ревизии у которых риск рецидива после ещё одного этапного лечения кажется неприемлемым (рис. 5) (В-3).

1. время появления симптомов инфекции больше 3-х недель;
2. инфекционное воспаление окружающих мягких тканей незначительное, ограничено от здоровых тканей;
3. достаточное количество здоровой костной ткани для имплантации эндопротеза;
4. использование костного цемента с антибиотиком для фиксации конструкций эндопротеза возможно;
5. микробиологический (этиологический) диагноз установлен до операции;
6. выделена высокочувствительная Грам (+) патогенная микрофлора;
7. проведение супрессивной пероральной антимикробной терапии возможно;
8. сопутствующие заболевания в стадии компенсации;
9. признаки сепсиса отсутствуют.

↓

Одноэтапное ревизионное эндопротезирование

Рис. 4. Алгоритм выбора лечения больных параэндопротезной инфекцией для одноэтапного ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава.

Ампутация должна рассматриваться как крайняя мера, которая может подойти в некоторых случаях. За исключением экстренных случаев, до выполнения ампутации рекомендуется отправить пациента в специализированный центр обладающий опытом лечения ППИ (В-3).

6. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ С СОХРАНЕНИЕМ ЭНДОПРОТЕЗА

6.1 Параэндопротезная инфекция, вызванная стафилококками

21. От 2 до 6 недель патоген-специфичной в/в антибактериальной терапии (табл. 4) в комбинации с рифампицином 300–450 мг перорально два раза в день с последующим приемом рифампицина в сочетании с пероральным препаратом на в течение суммарно 3 месяцев при инфекции ТЭТС и 6 меся-

цев при инфекции ТЭКС (А-1++). Нагноения локтевого, плечевого и голеностопного суставов можно лечить по протоколу инфекции ТЭТС (С-3). Список рекомендованных пероральных препаратов для сочетания с рифампицином включает, но не ограничивается ципрофлоксацином (А-1++) или левофлоксацином (А-2++).

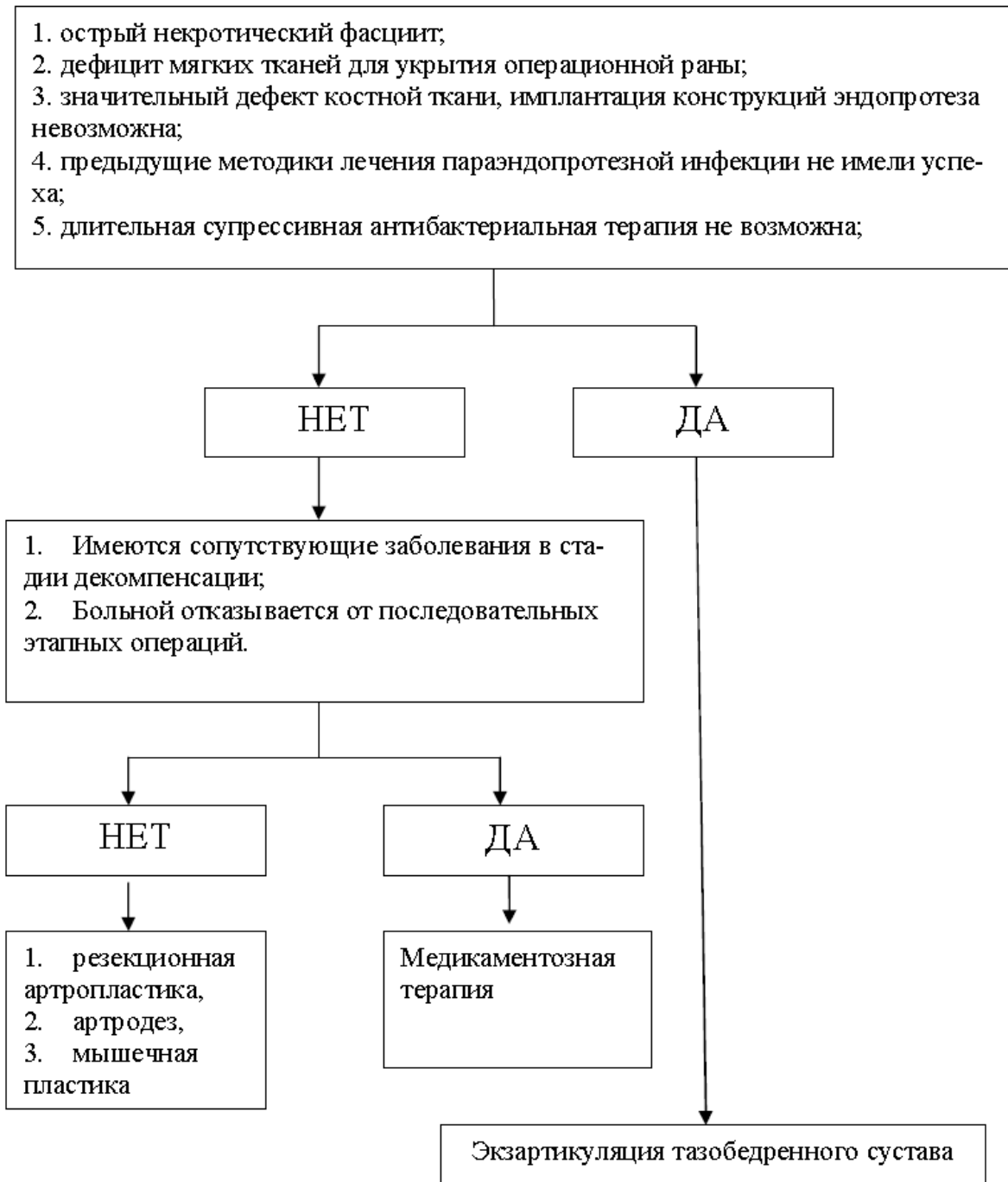


Рис. 5. Алгоритм выбора методики лечения больных параэндопротезной инфекцией в ситуации, когда эндопротезирование тазобедренного сустава невозможно.

6.2. Параэндопротезная инфекция, вызванная другими микроорганизмами

22. Длительность патоген-специфичной в/в или пероральной антибактериальной терапии с высокой биодоступностью должна быть 4-6 недель (табл. 4; В-2++).

23. Больные должны находиться под наблюдением в течение всего срока антибактериальной терапии (А-2++) [6].

24. Неспецифическая пролонгированная пероральная антибактериальная терапия проводится с учетом *in vitro* чувствительности возбудителя, аллергии и непереносимости лекарств больным (В-3). Пролонгированную супрессию после лечения фторхинолонами ППИ, вызванной грамположительной флорой ни кто из исследователей не рекомендует. Рекомендуется клинически и лабораторно следить за эффективностью и токсичностью.

25. Больные также должны находиться под наблюдением в течение всего срока неспецифической антибактериальной терапии (А-2++) [6].

Таблица 4

Перечень антибактериальных препаратов для этиотропной терапии параэндопротезной инфекции после хирургических вмешательств

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
MSSA, MSSE и другие метициллин-чувствительные стафилококки	оксациллин; цефалоспорины I-II поколения	ампициллин/сульбактам; амоксициллин/клавуланатм; клиндамицин*; фторхинолоны*, предпочтительнее моксифлоксацин или левофлоксацин	Комбинированная терапия для усиления антистафилококковой активность показана: <ul style="list-style-type: none"> • при хирургической обработке с сохранением эндопротеза или одноэтапной ревизии, • при рецидивирующем течении инфекционного процесса.
MRSA, MRSE	ванкомицин	даптомицин; линезолид; фторхинолоны*, предпочтительнее моксифлоксацин или левофлоксацин; доксциклин	Препараты для комбинированной терапии: рифампицин, котримоксазол или фосфомицин, в зависимости от чувствительности штамма-возбудителя
<i>Enterococcus spp.</i> ампициллино-чувствительные	ампициллин (амоксициллин)	ампициллин/сульбактам; амоксициллин/клавуланат; фторхинолоны*, предпочтительнее моксифлоксацин или левофлоксацин;	
<i>E. faecalis</i> ампициллино-резистентные	ампициллин/сульбактам (\pm) ² ;	ванкомицин + гентамицин линезолид; имипенем/циластатин (\pm) ² ; фторхинолоны (\pm) ² , предпочтительнее моксифлоксацин или левофлоксацин	При комбинации ванкомицина с гентамицином - усиление нефротоксичности, требуется постоянный мониторинг функции почек

<i>E. faecium</i> ампициллино-резистентные	ванкомицин + гентамицин	линезолид; даптомицин	
<i>Enterobacteriaceae</i> spp. (<i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumonia</i>)	ампициллин/сульбактам; амоксициллин/клавуланат; цефтриаксон; цефепим	пиперациллин/тазобактам; ципрофлоксацин; эртапенем; имипенем/циластатин; меропенем	Возможно комбинировать с аминогликозидами
<i>P. aeruginosae</i>	антисинегнойные цефалоспорины: цефтазидим, цефоперазон, цефепим, цефоперазон/сульбактам; фторхинолоны: цiproфлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин; карбапенемы: имипенем/циластатин, меропенем; аминогликозиды: амикацин, тобрамицин		Целесообразно применение комбинированной терапии двумя препаратами из разных групп в зависимости от состояния пациента и чувствительности штамма-возбудителя. Возможно одновременное применение аминогликозидов в составе костного цемента
<i>A. calcoaceticus/ baumannii complex</i>	цефтазидим; цефоперазон; ципрофлоксацин	цефоперазон/сульбактам; пиперациллин/тазобактам; имипенем/циластатин, меропенем	выбор препарата в зависимости от чувствительности штамма-возбудителя
<i>β-hemolytic streptococci</i>	бензилпенициллин; цефалоспорины I-II поколения	клиндамицин*; ванкомицин*	
<i>Propionibacterium acnes</i>	бензилпенициллин; цефтриаксон	клиндамицин*; ванкомицин*	
<i>Corinebacterium</i> spp.	цефтриаксон доксциклин	фторхинолон	

Примечание:

* - при аллергии на β-лактамы антибиотики;

¹ - в комбинации с рифампицином или ко-тримоксазолом или фосфомицином;

² - в комбинации гентамицином;

7. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ОДНОЭТАПНОЙ РЕВИЗИИ

7.1. Параэндопротезная инфекция, вызванная стафилококками

26. Рекомендуется 2-6 недель патоген – специфичной в/в антибактериальной терапии в комбинации с рифампицином 300–450 мг п/о 2 р/д с последующим применением рифампицина в сочетании с пероральным антибиотиком-компаньоном суммарно до 3 месяцев (табл. 4; С-3).

27. Рекомендованные пероральные компаньоны рифампицина включают ципрофлоксацин (А-1++) или левофлоксацин (А-2++). Компаньонами второго ряда, подтверждённая *in vitro* чувствительность, отсутствию аллергии и непереносимости или потенциальной непереносимости которых подтверждает использование агентов отличных от хинолонов включает, но не ограничивается котримаксазол (А-2++), миноциклин или доксициклин (В-3) или п/о цефалоспорины первого поколения (цефалексин) или антистафилококковые пенициллины (диклоксациклин С-3). Если рифампицин не может использоваться из-за аллергии, токсичности или непереносимости, экспертный совет рекомендует 4-6 недель патоген-специфичной в/в антибактериальной терапии.

28. Неспецифическая длительная пероральная антибактериальная супрессивная терапия может назначаться вслед за описанным выше режимом с цефалексином, дислоксацилином, клотримаксозолом или миноциклином основываясь на *in vitro* чувствительности, аллергии или непереносимости (В-3). Рифампицин в монотерапии не рекомендован для длительной супрессивной терапии и комбинация рифампицина с другими препаратами тоже обычно не рекомендуется.

Рекомендуется клинически и лабораторно мониторировать эффективность и токсичность. Решение о предложении длительной супрессивной терапии должно приниматься с учетом индивидуальных обстоятельств пациента, включая возможность использования рифампицина в начальной стадии лечения, вероятность прогрессии с расшатыванием имплантата и потерей ко-

стной ткани и опасность пролонгированной антибиотикотерапии; Но обычно это оставляют для пациентов которые не подходят или отказываются от дальнейших ревизий, эксцизионной артропластики или ампутации.

7.2. Параэндопротезная инфекция, вызванная другими микроорганизмами

29. Длительность патоген-специфичной в/в или пероральной антибактериальной терапии с высокой биодоступностью должна быть 6 недель (табл. 4; A-2++).

30. Больные должны находиться под наблюдением в течение всего срока антибактериальной терапии (A-2) [6].

31. Назначение хронической пероральной антибактериальной супрессии должно быть выполнено в соответствии с рекомендациями в Таблице 4 и должно быть основано на результатах исследования чувствительности микроорганизмов и переносимости больного. (B-3).

8. АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ АМПУТАЦИИ

32. Патоген – специфическая антимикробная терапия должна проводиться до 24-48 часов после ампутации при условии, что вся инфицированная кость и мягкие ткани были хирургически удалены, нет сопутствующего сепсиса или бактериемии. При наличии синдрома сепсиса или бактериемии, лечение проводится в соответствии потребностями этих состояний (C-3).

38. 4-6 недель патоген-специфичной в/в или высокобиодоступной п/о терапии рекомендуется если несмотря на оперативное лечение остаются резидуальные инфицированная кости или мягких тканей (например, после экзартикуляции бедра при инфекции табл. 4; C-3).

9. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАРАЭНДОПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

1. В отсутствие убедительных доказательств о стратификации пациентов с потенциальным риском развития параэндопротезной инфекции, стратегия планирования лечения должна быть основана на оценке вероятности наличия (высокой, низкой) инфекции тазобедренного сустава. Сила рекомендации: С-3.

2. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и показатели С-реактивного белка (CRP) должны быть изучены у пациентов с подозрением на ППИ. Сила рекомендации: А-1++.

3. Аспирационная жидкость из сустава должна быть направлена для исследования микробиологической культуры, количества лейкоцитов. Сила рекомендации: А-1++.

4. Когда есть несоответствие между вероятностью ППИ и первоначальным результатом посевов, необходимо повторить исследование. Сила рекомендации: В-2++.

5. Антибактериальная терапия должна быть отменена как минимум за 2 недели до получения внутрисуставной жидкости для микробиологического исследования. Сила рекомендации: А-1+.

6. Магнитно-ядерная томография, сцинтиграфия, протон-эмиссионная томография, являются вариантом обследования у больных, которым диагноз ППИ не был установлен и не планируются повторная операция. Сила рекомендации: С-3.

7. Нет достаточных данных за или против использования КТ или МРТ в качестве диагностического теста для ППИ. Сила рекомендации: D-3.

8. Использование интраоперационно микробиологического исследования с окраской по Граму, чтобы исключить ППИ, не рекомендуется, в связи с низкой информативностью. Сила рекомендации: А-2++.

9. У пациентов, которые подвергаются повторной операции для которых диагноз ППИ не была установлена или исключен, рекомендуется использо-

вать замороженные срезы тканей вокруг имплантатов тканей. Сила рекомендации: А-1++.

10. Для диагностики ППИ должно быть получено несколько положительных культур. Сила рекомендации: А-1++.

11. Не рекомендуется начинать лечение антибиотиками у пациентов с подозрением на ППИ до получения результатов микробиологического исследования. Сила рекомендаций: В-2+.

12. Предоперационная антибиотикопрофилактика накануне ревизии не показана пациентам с низкой вероятностью ППИ и больным с уже установленным диагнозом ППИ. Сила рекомендации: В-2+.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adeli B. The Infected Hip: A Treatment Algorithm. B. Adeli, J. Parvizi. - Semin Arthro 2011 Elsevier Inc.22.- p.100-102
2. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of periprosthetic joint infection in the United States. J Arthroplasty. 2008;23:984–91.[PubMed: 18534466]
3. Antti-Poika I. Hip arthroplasty infection. Current concepts. L. Antti-Poika, G. Josefsson, Y. Konttinen, L. Lidgren, S. Santavirta, L. Sanzen.- Act Orthop Scand 1990;61(2):163-169 163
4. Tsukayama D.T., Estrada R., Gustilo R.B. infection after total hip arthroplasty a study of the treatment of one hundred and six infections. // J. Bone Jt. Surg. Am.– 1996. – 78: 512 – 523.
5. Buchholz H. Management of deep infection of total hip replacement. H. W. Buchholz, R. A. Elson, E. Engelbrwcht, H. Lodenkamper, J. Roitger, A. Siegel/ - J. Bone Jt. Surg. Am. – Vol. 63-B, No. 3, 1981: 342-353.
6. Steckelberg J. Prosthetic joint infections. J.M. Steckelberg, D.R. Osmon. - In: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. Infections associated with indwelling medical devices. 3rd ed. Washington, D.C.:American Society for Microbiology, 2000: 173-209.
7. Darouiche R. Treatment of infections associated with surgical implants. R.O. Darouiche. - N Engl J Med 2004;350:1422-9.
8. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TS, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: A 15-year prospective survey.J Bone Joint Surg Br. 2006;88:943–8. [PubMed: 16799001]

9. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1710–5. [PMCID: PMC2505241] [PubMed: 18421542]
10. Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ.* 2009;338:b1773
11. Bayers R.J., Cox A.J., Freemann A.J. The pathology of the infected joint replacement. *Current. Orthopedics.* 2000. 14: 243-249.
12. Beer D., Stoodley P., Lewandowski Z. Liquid flow in heterogeneous biofilms. *Biotechnol. Bioeng.* 1994. 44: 636-641.
13. Darouiche R.O., Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clinical Infectious Diseases.* 2001. 33: 1567-1572.
14. Donald R.M., Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerging infectious diseases.* 2002. Vol. 8, No. 9, P. 881-890.
15. Donald R.M., Costerton J.W., Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews.* 2002. Vol. 15, N. 2. P. 167-193.
16. Heilmann C., Schweitzer O., Gerke C., et al. Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Mol. Microbiol.* 1996. 20: 1083-1091.
17. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 1999. 284: 1318-1322.
18. Costerton J.W., Veeh R., Shirtliff M., et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. *J. Clin. Invest.* 2003. 112: 1466-1477.
19. Weigel L.M., Donlan R.M., Shin D.H., et al. High-level vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates associated with a polymicrobial biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:231-8.
20. A. Zheng Z, Stewart PS. Penetration of Rifampin through *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:900-3.

21. Mathur T., Singhal S., Khan S., Upadhyay D., Fatma T., Rattan A. Adverse effect of *staphylococci* slime on in vitro activity of glycopeptides. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58:353-7.
22. Singh R., Ray P., Das A., Sharma M. Penetration of antibiotics through *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:1955-8.
23. Borriello G, Werner E, Roe F, Kim AM, Ehrlich GD, Stewart PS. Oxygen Limitation Contributes to Antibiotic Tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2659-64.
24. Roberts ME, Stewart PS. Modeling Antibiotic Tolerance in Biofilms by Accounting for Nutrient Limitation. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:48-52.
25. Anderl JN, Zahller J, Roe F, Stewart PS. Role of Nutrient Limitation and Stationary-Phase Existence in *Klebsiella pneumoniae* Biofilm Resistance to Ampicillin and Ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1251.
26. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биоплёнки и инфекции. *Журн инфектол* 2010; 2(3):4-15.
27. Льюис К. Персистирующие клетки и загадка выживания биоплёнок. *Биохимия* 2005, 70(2):327-36.
28. Lewis K. The riddle of biofilm resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001. 45: 999-1007.
29. 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 Relat Res.* 1992 Jul;(280):200-7.
30. Younger ASE, Dunwoody J, Duncan CP: Periprosthetic hip and knee fractures: The scope of the problem *Instr Course lect* 1998; 47: 251-256.
31. Белобородова Н.В., Бачинская Е.Н. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса// *Анестезия и реаниматология.* - 2000. - № 1. – С. 59-66.

32. Schafroth M. Total hip replacement. Schafroth M, Zimmerli W, Brunazzi M, Ochsner PE. Infections. Ochsner PE, ed. In: Berlin: Springer-Verlag, 2003:65-90.
33. Surin V V, Sundholm K, Backman L. Infection after total hip replacement. With special reference to a discharge from the wound. *J Bone Joint Surg (Br)* 1983; 65(4): 412-8.
34. Coventry M.B. Treatment of infections occurring in total hip surgery. // *Orthop. Clin. North. Am.* – 1975. – Vol. 6, № 4. – P.991-1003.
35. Foster T. Molecular basis of adherence of *Staphylococcus aureus* to biomaterials. T. Foster.- In: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. Foster T, Höök M. - Infections associated with indwelling medical devices. 3rd ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 2000:27-39.
36. Morray BF (ed). *Joint replacement arthroplasty*. 3-d Edition. Churchill Livingstone, 2003, 902-919.
37. 55. Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly. *Clin Infect Dis* 2001; 32:419-30.
38. Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection* 2004; 32:222-8.
39. Waldman BJ, Hostin E, Mont MA, Hungerford DS. Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and debridement. *J Arthroplasty* 2000; 15:430-6.
40. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:1264-71.
41. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MC, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:845-9.

42. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, 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.
43. Barberan J. Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(suppl 3):93-101.
44. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997; 24:914-9.
45. Burger RR, Basch T, Hopson CN. Implant salvage in infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 105-12.
46. Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:1264-71.
47. Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80:1306-13.
48. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Zannier A, Curvale G, Raoult D. Oral rifampin plus ofloxacin for treatment of *Staphylococcus*-infected orthopedic implants. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1214-8.
49. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006; 42:471-8.
50. Rasul AT Jr, Tsukayama D, Gustilo RB. Effect of time of onset and depth of infection on the outcome of total knee arthroplasty infections. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 98-104.
51. Schoifet SD, Morrey BF. Treatment of infection after total knee arthroplasty by debridement with retention of the components. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72:1383-90.

52. Soriano A, Garcia S, Ortega M, et al. Treatment of acute infection of total or partial hip arthroplasty with debridement and oral chemotherapy. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:81-5.
53. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral cotrimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:3086-91.
54. Tattevin P, Cremieux AC, Pottier P, Hutten D, Carbon C. Prosthetic joint infection: when can prosthesis salvage be considered? *Clin Infect Dis* 1999; 29:292-5.
55. Teeny SM, Dorr L, Murata G, Conaty P. Treatment of infected total knee arthroplasty. Irrigation and debridement versus two-stage reimplantation. *J Arthroplasty* 1990; 5:35-9.
56. Trebse R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87:249-56.
57. Waldman BJ, Hostin E, Mont MA, Hungerford DS. Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and debridement. *J Arthroplasty* 2000; 15:430-6.
58. Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1251-3.
59. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998; 279:1537-41.
60. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. *Clin Infect Dis* 1998; 27:711-3.
61. Choi HR, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:961-9.

62. Kim YH, Choi Y, Kim JS. Treatment based on the type of infected TKA improves infection control. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:977-84.
63. Gardner J, Gioe TJ, Tatman P. Can this prosthesis be saved? Implant salvage attempts in infected primary TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:970-6.
64. Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Tauber MG, Muhlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1221-6.
65. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 461:48-53.
66. Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, et al. The fate of acute methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty* 2009; 24:101-4.
67. Leone S, Borre S, Monforte A, et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Int J Infect Dis* 2010; 14(suppl 4):S67-77.
68. Hsieh PH, Lee MS, Hsu KY, Chang YH, Shih HN, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1036-43.
69. Uckay I, Bernard L. Gram-negative versus gram-positive prosthetic joint infections. *Clin Infect Dis* 2010; 50:795.
70. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351:1645-54.
71. Sia IG, Berbari EF, Karchmer AW. Prosthetic joint infections. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:885-914.
72. Rand JA, Bryan RS. Reimplantation for the salvage of an infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1983; 65:1081-6.
73. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43:961-7.

74. Leung F, Richards CJ, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage total hip arthroplasty: how often does it control methicillin-resistant infection? *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469:1009-15.
75. Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR. Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 44-55.
76. Brandt CM, Duffy MC, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Osmon DR. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with prosthesis removal and delayed reimplantation arthroplasty. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:553-8.
77. Westrich GH, Walcott-Sapp S, Bornstein LJ, Bostrom MP, Windsor RE-Brause BD. Modern treatment of infected total knee arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol. *J Arthroplasty* 2010; 25:1015-21, 1021.e1-2.
78. Segawa H, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA, Gustilo RB. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81:1434-45.
79. Stewart PS. Diffusion in Biofilms. *J Bacteriol* 2003; 185: 485-91.