

# Карманный справочник диагностики и лечения имплант- ассоциированной инфекции на фоне металлостеосинтеза



Версия 3: Ноябрь 2018

Для частных консультаций работает портал: [cp.pro-implant-foundation.org](http://cp.pro-implant-foundation.org)

Для получения более подробной информации и регистрация на воркшопы: [www.pro-implant-foundation.org](http://www.pro-implant-foundation.org)

	Тест	Критерии	
Подозрение на инфекцию	Анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Боль в покое/ночные боли</li> <li>• Продолжительное выделяемое из раны</li> <li>• Ревизии и антибактериальная терапия после операции</li> </ul>	
	Радиология	<table border="0"> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфекционная костная мозоль</li> <li>• Сиквестры</li> <li>• Остеолиз</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Расшатывание импланта</li> <li>• Несращение (ложный сустав)</li> <li>• Кортикальный склероз</li> </ul> </td> </tr> </table>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфекционная костная мозоль</li> <li>• Сиквестры</li> <li>• Остеолиз</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфекционная костная мозоль</li> <li>• Сиквестры</li> <li>• Остеолиз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Расшатывание импланта</li> <li>• Несращение (ложный сустав)</li> <li>• Кортикальный склероз</li> </ul>		
Подтвержденный диагноз инфекции <sup>1</sup>	Клинические признаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Свищ (фистула)</li> <li>• Видимое нагноение тканей вокруг импланта</li> <li>• Положительная „проба до импланта“</li> </ul>	
	Гистология	Воспаление периимплантной ткани (>5 нейтрофилов в поле зрения при 400-кратном увеличении)	
	Микробиология	Рост микроорганизмов в: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 2</math> биоптатах<sup>2</sup></li> <li>• Сониационной жидкости (<math>\geq 50</math> КОЕ/мл)<sup>3</sup></li> </ul>	

<sup>1</sup> Наличие одного из признаков подтверждает диагноз инфекции

<sup>2</sup> Для высоковирулентных организмов (таких как *S. aureus*, *E. coli*, стрептококки) или если пациент получает антибактериальную терапию) клинически значимым считается наличие роста даже в одном образце.

<sup>3</sup> <50 КОЭ/мл может быть клинически значимо если пациент получает антибактериальную терапию или при обнаружении *S. aureus* и анаэробов.

Карманный справочник (русская версия) создан на основе Pocket Guide to Diagnosis and Treatment of implant-associated infections after fracture fixation (PII) PRO-IMPLANT Foundation (Берлин, Германия (N.Renz, A.Trampuz). Карманный справочник следует международным рекомендациям.

Информация в справочнике носит рекомендательный характер. Ответственность за принятие решений по тактике лечения конкретного пациента лежит на лечащем враче.

Последняя версия доступна на: [www.pro-implant-foundation.org](http://www.pro-implant-foundation.org)

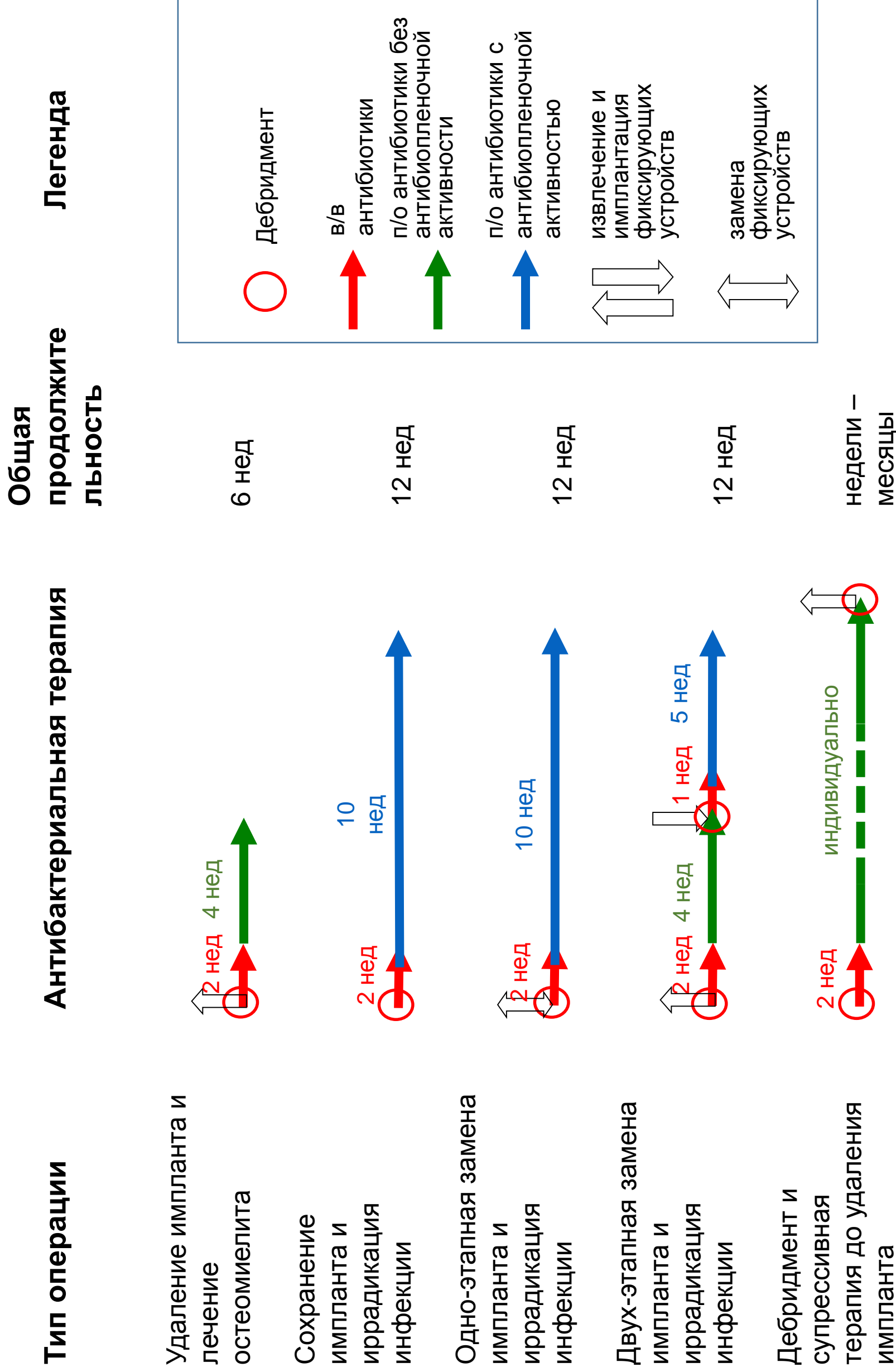
## КЛАССИФИКАЦИЯ

	Острая инфекция (незрелая биопленка)	Хроническая инфекция (зрелая биопленка)
<b>Время возникновения</b>	Ранняя постоперационная ( $< 6$ недель после операции)	Отсроченная (low-grade) ( $> 6$ недель после операции)
<b>Клинические признаки</b>	Острая боль, лихорадка, эритема	Хроническая боль, расшатывание импланта, фистула, несращение
<b>Возбудители</b>	Высоковирулентные: <i>Staphylococcus aureus</i> , грамотрицательные бактерии ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> )	Низковирулентные: коагулазо-негативные стафилококки ( <i>S. epidermidis</i> ), <i>Cutibacterium spp.</i>

## ЛЕЧЕНИЕ

	Подавление инфекции	Иррадикация инфекции
<b>Стратегия</b>	Подавление инфекции, удаление импланта сразу после сращения перелома	Иррадиация имплант- ассоциированной инфекции
<b>Цель</b>	Сращение перелома, предотвращение несращения/остеомиелита	Долгосрочное сохранение импланта, сращение перелома
<b>Операции</b>	Дебридмент, взятие образцов для исследования	Сохранение/замена импланта, взятие образцов для исследования
<b>Антибиотики</b>	Лечение остеомиелита	Иррадикация биопленок
<b>Длительность</b>	От недель до месяцев	12 недель (в большинстве случаев)
<b>Кто подходит?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Возможность удаления импланта</li> <li>• «Difficult-to-treat» инфекции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Необходимость сохранения импланта в течение 1 года</li> <li>• Доступны «антибиопленочные» препараты</li> </ul>

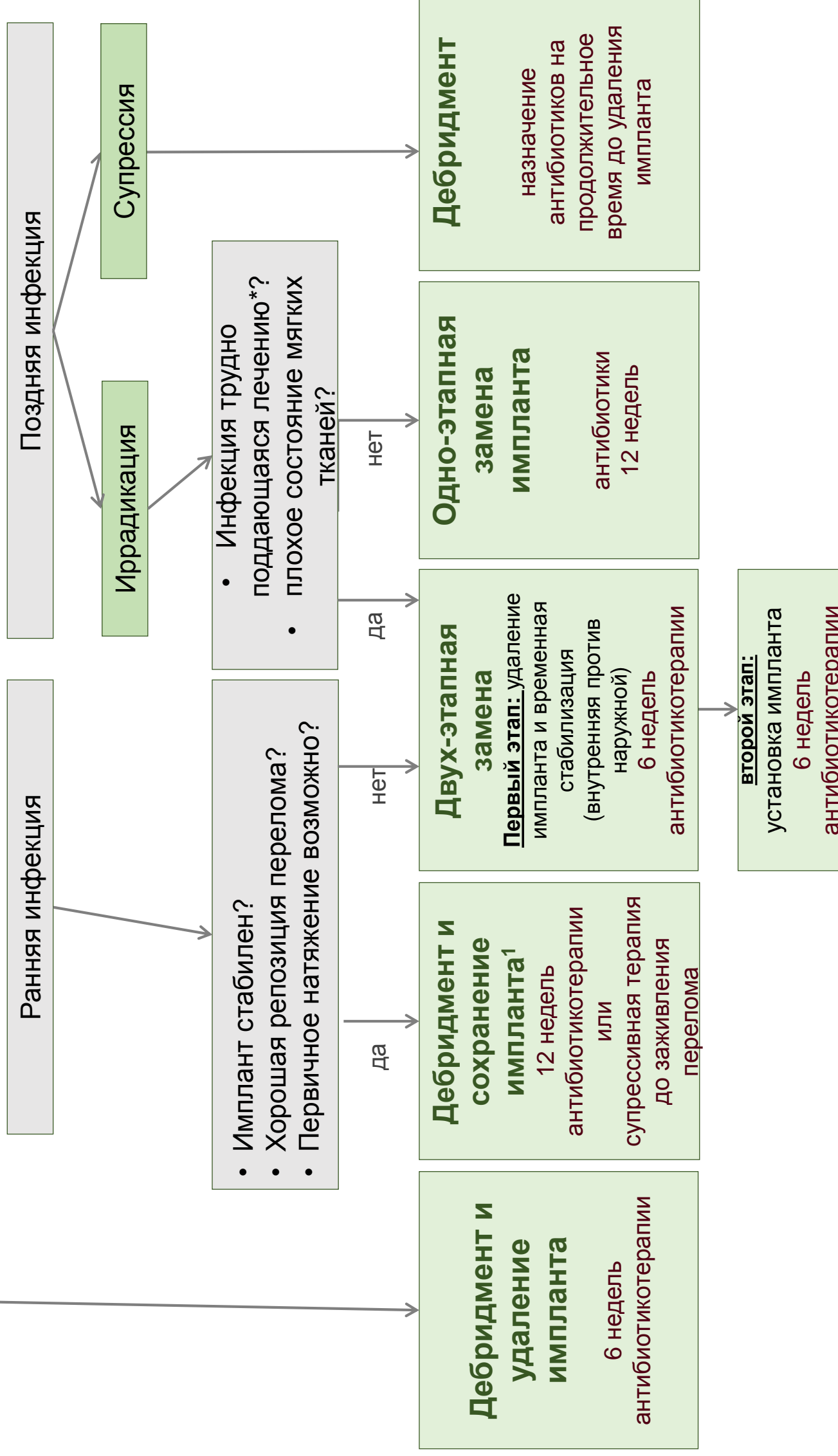
# ХИРУРГИЧЕСКИЕ МАНИПУЛЯЦИИ



# АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ

**Заживление перелома**

**Заживление перелома нет**



\* DTT = difficult-to-treat, вызваны патогенами, резистентными к антибиопленочным антибиотикам:

- Рифампицин-резистентные стафилококки
- Ципрофлоксацин-резистентные грамотрицательные бактерии
- Грибы (Candida)

<sup>1</sup> Интрамедуллярный остеосинтез невозможен из-за отсутствия соответствующего дебридмента, необходимость замены имплантата

# РЕКОМЕНДУЕМАЯ СИСТЕМНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

## Эмпирическая:

- Ампициллин/сульбактам<sup>а</sup> 3 x 3 г в/в (+/- ванкомицин<sup>д</sup> 2 x 1 г в/в у пациентов с сепсисом, MRSA-носителей, у пациентов со множественными ревизиями в анамнезе и при подозрении на low-grade инфекцию)
- У пациентов с 3-м типом открытого перелома: пиперациллин/тазобактам 3 x 4,5 г в/в

## Супрессивная антибиотикотерапия

Микроорганизм	Антибиотик (в соответствии с чувствительностью, дозировка см. таблицу ниже)
<i>Staphylococcus spp.</i>	Котримоксазол, доксициклин, клиндамицин
<i>Streptococcus spp.</i>	Амоксициклин, клиндамицин, левофлоксацин
<i>Enterococcus spp.</i>	Амоксициклин, линезолид
Анаэробы (грамположительные)	Клиндамицин, амоксициклин
Анаэробы (грамотрицательные)	Метронидазол, клиндамицин
Грамотрицательные бактерии	Ципрофлоксацин, котримоксазол
Грибы ( <i>Candida spp.</i> )	Флуконазол

## Целенаправленная антибактериальная терапия (адаптировать, как только патоген станет известен):

Микроорганизм (красным: difficult-to-treat)	Антибиотик (в зависимости от чувствительности)	Дозировка <sup>б</sup> (голубым: оценка ренальной функции)	Способ введения
<b><i>Staphylococcus spp.</i></b>			
- Оксациллин-/метициллин-чувствительные	Амоксициллин/клавуланат <sup>а</sup> или	3 x 1,2 г	в/в
	Ампициллин/сульбактам <sup>а</sup> или	3-4 x 3,0 г	в/в
	Цефазолин	3 x 2 г	в/в
	(+/- Фосфомицин)	(3 x 5 г)	в/в
	на 2 недели, в последующем по чувствительности		
- Оксациллин-/метициллин-резистентные	Рифампицин <sup>с</sup> +	2 x 450 мг	р/о
	- Левофлоксацин или	2 x 500 мг	р/о
	- Котримоксазол или	3 x 960 мг	р/о
	- Доксициклин	2 x 100 мг	р/о
- Рифампицин-резистентные	Даптомицин или	1 x 8 мг/кг	в/в
	Ванкомицин <sup>д</sup> (+/- Фосфомицин)	2 x 1 г (3 x 5 г)	в/в в/в
	на 2 недели, в последующем <b>рифампицин</b> в комбинации см. выше		
	Внутривенная в зависимости от чувствительности на 2 недели (см. выше), с последующей супрессивной терапией в течение 1 года		
<b><i>Streptococcus spp.</i></b>			
- Пенициллин-чувствительные	Пенициллин G <sup>а</sup> или	4 x 5 МЕ	в/в
	Цефтриаксон	1 x 2 г	в/в
	на 2-4 недели, в последующем:		
	Амоксициллин или	3 x 1000 мг	р/о
Левофлоксацин	2 x 500 мг	р/о	
<b><i>Enterococcus spp.</i></b>			
- Пенициллин-чувствительные	Ампициллин +	4 x 2 г	в/в
	Гентамицин <sup>е</sup>	1 x 3 мг/кг	в/в
	(+/- Фосфомицин)	(3 x 5 г)	в/в
	на 2-3 недели, в последующем:		
- Пенициллин-резистентные	Амоксициллин	3 x 1000 мг	р/о
	Ванкомицин <sup>е</sup> или	2 x 1 г	в/в
	Даптомицин	1 x 10 мг/кг	в/в
	+		
Гентамицин <sup>е</sup>	1 x 3 мг/кг	в/в	
(+/- Фосфомицин)	3 x 5 г	в/в	
	на 2-4 недели, в последующем		
	Линезолид (макс. 4 недели)	2 x 600 мг	р/о
- Ванкомицин-резистентные (VRE)	Индивидуально; удаление импланта <u>или</u> супрессивная терапия до удаления импланта		

Микроорганизм (красным: difficult-to-treat)	Антибиотик (в зависимости от чувствительности)	Дозировка <sup>b</sup> (голубым: оценка ренальной функции)	Способ введения
<b>Грамотрицательные</b>			
- Энтеробактерии ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> etc.)	Ципрофлоксацин <sup>f</sup>	2 x 750 мг	р/о
- Неферментеры ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Пиперациллин/тазобактам или Меропенем или Цефтазидим + Тобрамицин (или Гентамицин) на 2-3 недели, в последующем: Ципрофлоксацин	3 x 4.5 г 3 x 1 г 3 x 2 г 1 x 300 мг 1 x 240 мг 2 x 750 мг	в/в в/в в/в в/в в/в р/о
- <b>Ципрофлоксацин-резистентные</b>	В зависимости от чувствительности: меропенем 3 x 1 г, колистин 3 x 3 млн. МЕ и/или фосфомицин 3 x 5 г в/в, с последующей п/о супрессивной терапией.		
<b>Анаэробы</b>			
- Грамположительные ( <i>Propionibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fingoldia magna</i> )	Пенициллин G <sup>a</sup> или Цефтриаксон на 2 недели, в последующем: Рифампицин <sup>c</sup> + Левофлоксацин или Амоксициллин	4 x 5 млн. МЕ 1 x 2 г 2 x 450 мг 2 x 500 мг 3 x 1000 мг	в/в в/в р/о р/о р/о
- Грамотрицательные ( <i>Bacteroides</i> )	Ампициллин/сульбактам <sup>a</sup> на 2 недели, в последующем Метронидазол	3 x 3 г 3 x 400 мг или 500 мг	в/в р/о
<b>Candida spp.</b>	Каспофунгин <sup>g</sup> на 2 недели, в последующем: Флуконазол (с последующей супрессивной терапией в течение 1 года)	1 x 70 мг 1 x 400 мг	в/в р/о
- <b>Флуконазол-чувствительные</b>	Индивидуально (вориконазол 2 x 200 мг р/о); удаление имплантата или долгосрочная супрессивная терапия.		
- <b>Флуконазол-резистентные</b>			
<b>Патоген не известен</b>	Ампициллин/сульбактам <sup>a</sup> на 2 недели, в последующем: Рифампицин <sup>c</sup> + Левофлоксацин	3 x 3 г 2 x 450 мг 2 x 500 мг	в/в р/о р/о

<sup>a</sup> В случае анафилактической реакции I типа (отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок) или аллергией на цефалоспорины: ванкомицин (2 x 1 г в/в) или даптомицин (1 x 8 мг/кг в/в). У пациентов с аллергическими реакциями на пенициллин других типов (крапивница): цефазолин (3 x 2 г в/в). Ампициллин/сульбактам в дозе 3 x 1,5 г в/в эквивалентен амоксициллину/клавуланату в дозе 3 x 1,2 г в/в.

<sup>b</sup> **Контроль лабораторных показателей** 2 раза в неделю: лейкоциты, С-реактивный белок, креатинин/клиренс, печеночные ферменты (AST/SGOT и ALT/SGPT). Подбор дозы в зависимости от **ренальной функции** и веса (<40 кг или >100 кг).

<sup>c</sup> **Рифампицин** назначается только после установки окончательных фиксирующих устройств; добавлять к в/в антибиотикотерапии, только если рана уже сухая; у пациентов старше 75 лет, доза снижается до 2 x 300 мг.

<sup>d</sup> Необходим терапевтический лекарственный мониторинг Ванкомицина (забор крови осуществляется перед назначением следующей дозы) минимум 1 раз в неделю; терапевтический уровень: 15-20 мкг/мл.

<sup>e</sup> Гентамицин назначается только в случае чувствительности к **высоким дозам (HL)**, проконсультируйтесь с микробиологами вашей лаборатории. В случае резистентности к высоким дозам Гентамицина *E. faecalis*: цефтриаксон (1 x 2 г в/в).

<sup>f</sup> В первый постоперативный день **начать с в/в терапии**: пиперациллин/тазобактам 3 x 4.5 г или цефтриаксон 1 x 2 г или меропенем 3 x 1 г в/в (пока рана не станет сухой, обычно на 3-7 дней).

<sup>g</sup> После первого дня применения в дозировке 70 мг в день, уменьшить дозу до 50 мг начиная со второго дня у пациентов с весом < 80 кг.

# ДОСТАВКА АНТИБИОТИКОВ В ОЧАГ ВОСПАЛЕНИЯ: ВОЗМОЖНЫЕ СИСТЕМЫ ТРАНСПОРТА

(в дополнение к системной антибактериальной терапии и хирургическому лечению)

Несущая матрица <sup>a</sup>	Показания	Коммерчески доступные антибиотики
<b>Биодеградируемые носители</b>		
<b>Аутотрансплантаты<sup>b</sup></b>	Регенерация кости (остеогенная, остеоиндуктивная, остеокондуктивная) Заполнение костной пустоты	
<b>Аллотрансплантаты<sup>b</sup></b>	Регенерация кости (остеоиндуктивная, остеокондуктивная) Заполнение костной пустоты Локальная антибактериальная защита	Ванкомицин
<b>Ксенотрансплантаты<sup>b</sup></b>	Регенерация кости (остеокондуктивная) Заполнение костной пустоты	
<b>Биополимеры</b>		
Коллаген	Гемостаз Локальная антибактериальная защита	Гентамицин или Тобрамицин
Полилактидная кислота <sup>b</sup>	Заполнение костной пустоты	
<b>Биокерамика</b>		
Сульфат кальция <sup>b</sup>	Заполнение костной пустоты Локальная антибактериальная защита	Тобрамицин или Ванкомицин
Фосфат кальция / трикальций-фосфат	Заполнение костной пустоты Регенерация кости (остеокондуктивная)	
Композиты (такие как сульфат кальция/гидроксиапатит, сульфат кальция / карбонат кальция / трипальмитин)	Заполнение костной пустоты Регенерация кости (остеокондуктивная) Локальная антибактериальная защита/иррадиация инфекции	Гентамицин или Ванкомицин
<b>Стекланная керамика</b>		
Биоактивное стекло	Заполнение костной пустоты Регенерация кости (остеокондуктивная) Bacterial growth inhibition	
<b>Биологически не деградируемые носители</b>		
<b>Полиметилметакрилат (PMMA) костный цемент<sup>b</sup></b> (PMMA бусы, PMMA спейсер, стержни покрытые PMMA, техника Masquelet и т.п.)	Локальная антибактериальная защита/иррадиация инфекции	Гентамицин (+ Клиндамицин или Ванкомицин) Тобрамицин Эритромицин + Колистин
<b>Другие антибактериальные стратегии</b>		
<b>Антибактериальное покрытие</b>	Локальная антибактериальная защита	Гентамицин Серебро

<sup>a</sup> В зависимости страны могут быть доступны и/или используются в клинической практике другие коммерческие системы-носители.

<sup>b</sup> Возможно добавление антибиотиков к цементу (ручное замешивание).

# ЛОКАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ В КОСТНОМ ЦЕМЕНТЕ (РММА)

(в дополнение к системной антибактериальной терапии и хирургическому лечению)

	Антибиотик <sup>а</sup>	Фиксирующий цемент: низкая дозировка для профилактики (на 40 г цемента)	Цементный спейсер: высокая дозировка для лечения (комбинация из 2-х или 3-х антибиотиков, до 4 г на 40 г цемента)
<b>Стандартный режим</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Чувствительные патогены (включая анаэробы)</li> <li>Патоген не известен</li> </ul>	Гентамицин + Клиндамицин	1 г 1 г	1 г 1 г (+ Ванкомицин 2 г)
<b>Альтернативный режим</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Оксациллин-/метициллин-резистентные <i>Staphylococcus</i> spp. и <i>Enterococcus</i> spp.</li> </ul>	Гентамицин + Ванкомицин	0.5 г 2 г	0.5 г 2 (до 4) г
<ul style="list-style-type: none"> <li>Другие резистентные грамположительные бактерии (такие как VRE)</li> </ul>	Гентамицин + Линезолид или Даптомицин или Фосфомицин	0.5 г 1 г 2 г 1 г	0.5 г 1 г 2 г 2 г
<ul style="list-style-type: none"> <li>Резистентные грамотрицательные бактерии (такие как <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Acinetobacter</i> spp.)</li> </ul>	Гентамицин + Колистин или Фосфомицин или Меропенем или Ципрофлоксацин	0.5 г 1 г (= 30 млн МЕ) 1 г 2 г 2 г	0.5 г 2 г (= 60 млн МЕ) 2 г 2 г 2 г
<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Candida</i> spp.</li> </ul>	Гентамицин + Амфотерицин В липосомальный или Амфотерицин В не липосомальный или Вориконазол	0.5 г 0.8 г  0.5 г  0.3-0.6 г	Не определено

<sup>а</sup> Для улучшения механических свойств предпочтительны коммерческие продукты.

## Основные понятия:

- Оценка резистентности основана на системном применении антибактериальных препаратов и может быть различной для местного использования из-за более высоких локальных концентраций и возможного синергизма.
- Побочные эффекты и взаимодействия антибиотиков при местном использовании встречаются редко, но у пациентов с почечной недостаточностью следует контролировать сывороточные концентрации некоторых антибиотиков (например, таких как ванкомицин и гентамицин).
- Рекомендуется использовать только стерильные антибиотики в виде порошка. Употребление жидких форм не показано. Антибиотики, которые препятствуют процессу полимеризации (такие как рифампицин и метронидазол) а так же термолабильные и чувствительные к окислению (например, некоторые бета-лактамы) не должны использоваться.
- Отсутствуют данные по механической стабильности комбинаций, состоящих более чем из 2-х антибиотиков. Общее количество противомикробных веществ не должно превышать 10% от общего веса цементного порошка.
- Рекомендации основаны на данных, полученных при исследовании PALACOS® / COPAL® и данных литературы. Высвобождение лекарственных препаратов зависит от используемой основы костного цемента.