

Карманный справочник диагностики и лечения перипротезной инфекции суставов (ПИС)*



Версия 8: Ноябрь 2018

Для частных консультаций работает портал: cp.pro-implant-foundation.org

Для получения более подробной информации и регистрация на воркшопы: www.pro-implant-foundation.org

Диагноз перипротезной инфекции подтверждается при наличии одного и более критериев

Тест	Критерии	Чувствительность	Специфичность
Клинические признаки	Свищ или видимое нагноение тканей вокруг протеза ¹	20-30%	100%
Цитология синовиальной жидкости ²	> 2000/мкл лейкоцитов или > 70% нейтрофилов	≈ 90%	≈ 95%
Гистология ³	Воспаление перипротезной ткани (≥23 нейтрофила в 10 полях зрения x400)	73%	95%
Микробиология	Рост микроорганизмов в: <ul style="list-style-type: none">• синовиальной жидкости или• ≥2 биоптатах⁴ или• сонификационной жидкости (≥50 КОЭ/мл)⁵	45-75% 60-80% 80-90%	95% 92% 95%

¹ Пара трения металл-металл компонентов эндопротеза может имитировать нагноение («псевдонагноение»), при этом количество лейкоцитов в норме (видимые частицы металла).

² Высокое содержание лейкоцитов не учитывается в течение 6 недель после операции, при ревматоидном артрите, перипротезном переломе или вывихе. Количество лейкоцитов определяется в течение 24 ч при помощи микроскопического исследования или при автоматическом подсчете; сгустки устраняются добавлением 10 мкл гиалуронидазы.

³ Острое воспаление определяется наличием 2-х и более нейтрофилов в поле зрения (тип 2 или 3 по Kreen and Morawietz).

⁴ Для высоковирулентных микроорганизмов (например: *S. aureus*, *E. coli*) существенным считается наличие роста даже в одном образце.

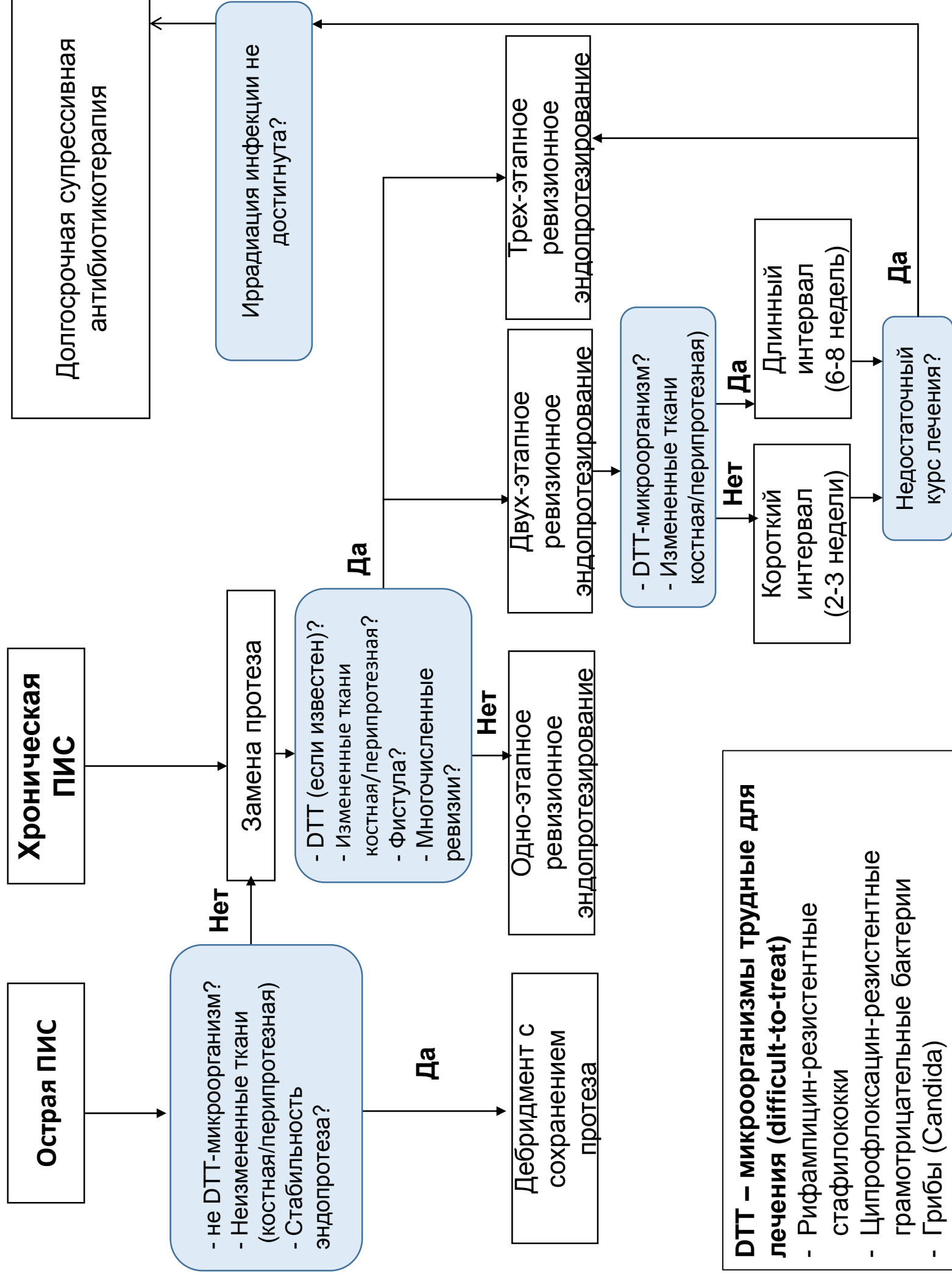
⁵ При лечении антибиотиками и для анаэробов существенным считается <50 КОЭ/мл.

* Карманный справочник (русская версия) создан на основании Pocket Guide to Diagnosis & Treatment of Periprosthetic Joint Infection (PJI) PRO-IMPLANT Foundation (Berlin, Germany (N.Renz, A.Trampuz). Последняя версия доступна на: www.pro-implant-foundation.org. Информация в справочнике носит рекомендательный характер. Ответственность за принятие решений по тактике лечения конкретного пациента лежит на лечащем враче

КЛАССИФИКАЦИЯ

	Острая ППИ (незрелая биопленка)	Хроническая ППИ (зрелая биопленка)
Патогенез		
▪ После-операционные (экзогенные)	Ранние послеоперационные < 4 недель после операции	Вялотекущие (отсроченные) ≥ 4 недель после операции
▪ Гематогенные (эндогенные) или генерализация	< 3 недель наличия симптомов	≥ 3 недель наличия симптомов
Клинические признаки	Острая боль , лихорадка, покраснение /отек сустава, длительное раневое отделяемое (>7-10 дней)	Хроническая боль , нестабильность сустава, свищ
Возбудители	Высоковирулентные: <i>Staphylococcus aureus</i> , грамотрицательные (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i>)	Слабовирулентные: Коагулазонегативные стафилококки (<i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>
Хирургическое лечение	Дебридмент и сохранение протеза (замена мобильных компонентов)	Полное удаление протеза (одно-, двух- или многоэтапное ревизионное эндопротезирование)

Алгоритм лечения

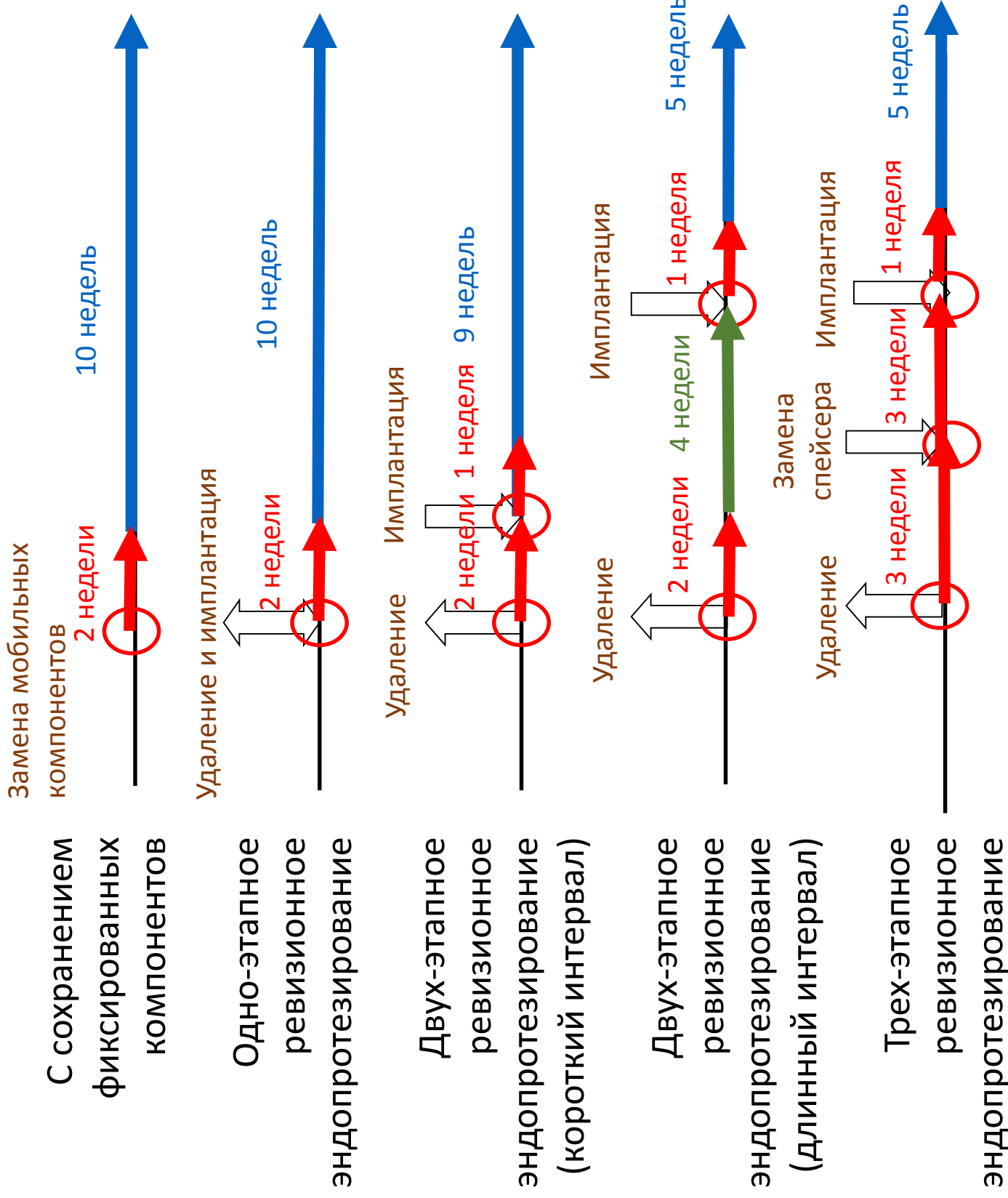


Хирургические манипуляции

Тип операции

Объем Антибиотикотерапия (всего 12 недель)

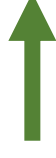
Легенда



Дебридмент



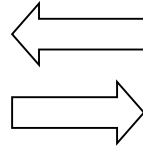
в/в антибиотики без антибиопленочной активности



п/о антибиотики без антибиопленочной активности

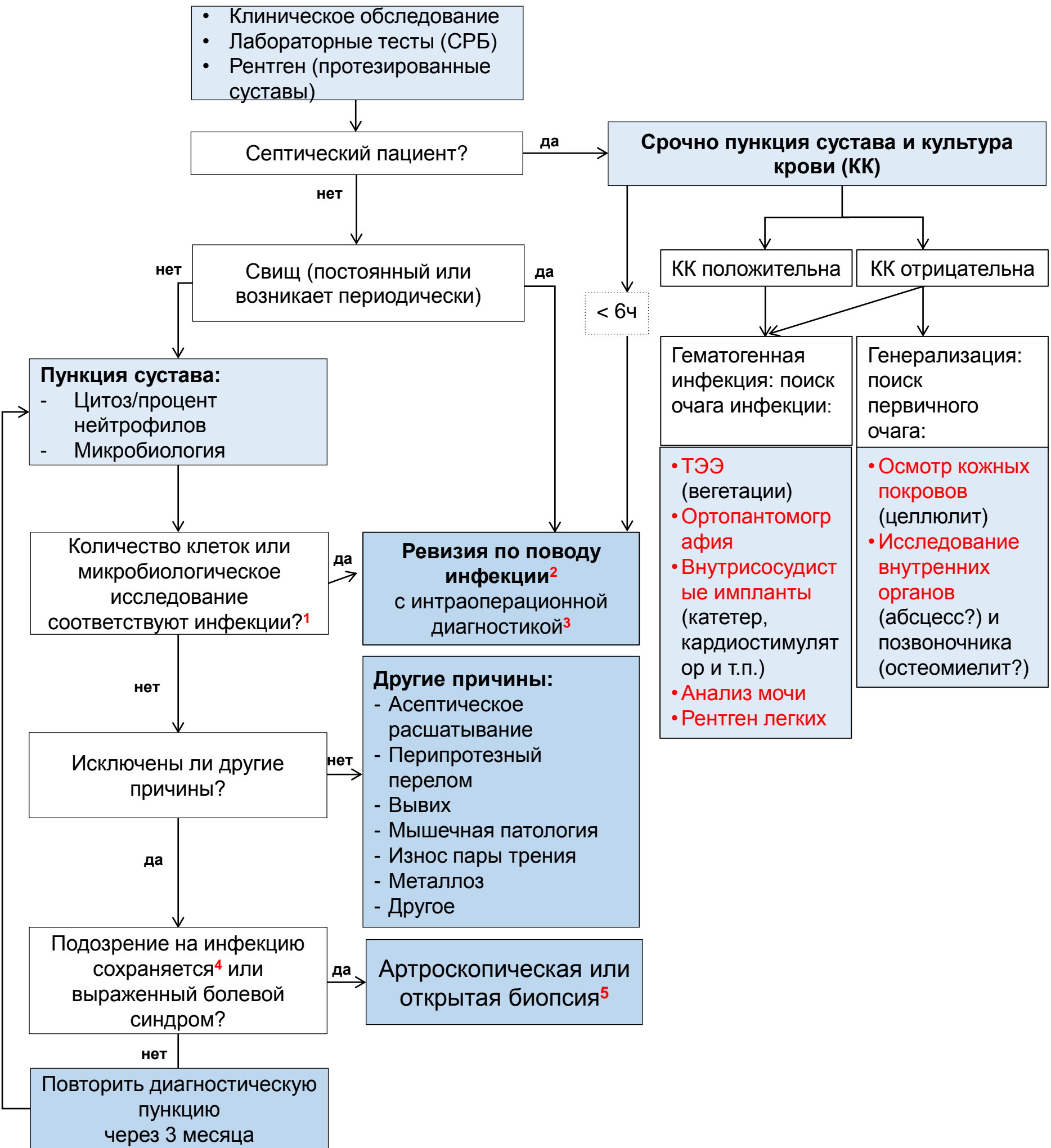


п/о антибиотики с антибиопленочной активностью



Извлечение и имплантация эндопротеза

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ



¹ Цитоз: >2000/мкл или >70% нейтрофилов; Микробиология: для высоко-вирулентных микроорганизмов (*S. aureus*, *E. coli*) рост хотя бы в одном образце подтверждает инфекцию; для низко-вирулентных микроорганизмов (*S. epidermidis*, *P. acnes*) рост в двух и более образцах подтверждает инфекцию.

² Согласно алгоритму лечения ППИ

³ Цитоз и процентное содержание нейтрофилов, гистология, микробиология (включая соникацию).

⁴ Повышенный СРБ, в анамнезе продолжительное раневое отделяемое или ревизии после первичной операции, раннее расшатывание протеза.

⁵ Цитоз и процентное содержание нейтрофилов, гистология, микробиология.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Эмперическая

- Ампициллин/сульбактам^с 3 x 3 г в/в (+/- ванкомицин^е 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)

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 ^а (в зависимости от чувствительности)	Дозировка ^б (голубым: оценка ренальной функции)	Способ введения
<i>Staphylococcus spp.</i>			
- Оксациллин- /метициллин- чувствительные	Амоксициллин/клавуланат ^с или	3 x 1,2 г	в/в
	Ампициллин/сульбактам ^с 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 ^д +	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
	на 2 недели, в последующем Рифампицин р/о в вышеописанных комбинациях		
- Рифампицин-резистентные	Внутривенная терапия в зависимости от чувствительности на 2 недели (см. выше), с последующей супрессивной терапией в течение 1 года		
<i>Streptococcus spp.</i>			
- Пенициллин- чувствительные	Пенициллин G ^с или	4 x 5 млн ME	в/в
	Цефтриаксон	1 x 2 г	в/в
	на 2 недели, в последующем:		
	Амоксициллин или	3 x 1000 мг	р/о
Левофлоксацин	2 x 500 мг	р/о	
(учитывая супрессивную терапию до 1 года)			
<i>Enterococcus spp.</i>			
- Пенициллин- чувствительные	Ампициллин +	4 x 2 г	в/в
	Гентамицин ^ф	1 x 3 мг/кг	в/в
	на 2 недели, в последующем:		
- Пенициллин - резистентные	Амоксициллин	3 x 1000 мг	р/о
	Ванкомицин ^е или	2 x 1 г	в/в
	Даптомицин	1 x 10 мг/кг	в/в
	+ Гентамицин ^ф	1 x 3 мг/кг	в/в
(+/- Фосфомицин)	(3 x 5 г)	в/в	
на 2 недели, в последующем			
- Ванкомицин-резистентные (VRE)	Линезолид (макс. 4 недели)	2 x 600 мг	р/о
Индивидуально, удаление импланта или долгосрочная супрессивная терапия.			

Микроорганизм (красным: difficult-to-treat)	Антибиотик ^a (в зависимости от чувствительности)	Дозировка ^b (голубым: оценка ренальной функции)	Способ введения
Грамотрицательные			
- Энтеробактерии (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> etc.)	Ципрофлоксацин ^g	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
- Ципрофлоксацин-резистентные	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.		
Анаэробы			
- Грамположительные (<i>Propionibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finnegoldia magna</i>)	Пенициллин G ^c или Цефтриаксон на 2 недели, в последующем: Рифампицин ^d + 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 ^c на 2 недели, в последующем Метронидазол	3 x 3 г 3 x 400 мг или 500 мг	в/в р/о
Candida spp.	Каспофунгин ^h или Анидулофунгин на 2 недели, в последующем: Флуконазол (с последующей супрессивной терапией в течение 1 года)	1 x 70 мг 1 x 100 мг (1 ^й день: 200 мг) 1 x 400 мг	в/в в/в р/о
- Флуконазол-чувствительные			
- Флуконазол-резистентные	Индивидуально (вориконазол 2 x 200 мг р/о); удаление импланта или долгосрочная супрессивная терапия.		
Патоген не известен	Ампициллин/сульбактам ^c на 2 недели, в последующем: Рифампицин ^d + Левофлоксацин	3 x 3 г 2 x 450 мг 2 x 500 мг	в/в р/о р/о

^a **Общая продолжительность** терапии: **12 недель**, обычно 2 недели внутривенно, в последующем пероральные формы.

^b **Контроль лабораторных показателей** 2 раза в неделю: лейкоциты, С-реактивный белок, креатинин/клиренс, трансаминазы (AST и ALT). Коррекция дозы в зависимости от **ренальной функции**, начиная со снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин, или массы тела (< 50 кг или > 100 кг).

^c 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.

^d **Рифампицин** назначается только после установки нового (окончательного) протеза; после удаления дренажей и сухой ране; у пациентов старше 75 лет, доза снижается до 2 x 300 мг.

^e Необходим терапевтический лекарственный мониторинг **Ванкомицина**. Терапевтический уровень: 15-20 мкг/мл. Забор крови осуществляется перед назначением следующей дозы. Мониторировать уровень ванкомицина необходимо не реже 1 раз в неделю, начиная с 4-го введения препарата.

^f Гентамицин назначается только в случае чувствительности к **высоким дозам (НЛ)**, проконсультируйтесь с микробиологами вашей лаборатории. В случае резистентности к высоким дозам Гентамицина *E. faecalis*: цефтриаксон (1 x 2 г в/в).

^g 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).

^h 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.

Местное применение антибиотиков в составе костного цемента (PMMA) (в дополнение к системной антибактериальной терапии)

Ситуация	Антибиотик (АБ)	Цемент для фиксации	Цементный спейсер
		профилактическая доза: на 40 г PMMA Черным: промышленно смешанный АБ Голубым: ручное смешивание АБ	терапевтическая доза: на 40 г PMMA
Стандартная ситуация • чувствительные или неизвестные патогены	Гентамицин + Клиндамицин	1 г 1 г	1 г 1 г (+2 г Ванкомицина)
Отдельные случаи • <i>Staphylococcus</i> spp. (метициллин-резистентный) или <i>Enterococcus</i> spp.	Гентамицин + Ванкомицин <u>или</u> Даптомицин	0.5 г 2 г -	0.5 г 2 г (+2 г ^d) 2 г
• Ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE)	Гентамицин + Линезолид <u>или</u> Даптомицин <u>или</u> Фосфомицин натрия ^a	0.5 г 1 г 2 г 1 г	0.5-1 г 2 г 3 г 2 г
• Резистентные грамотрицательные бактерии (такие как <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.)	Гентамицин + Колистин ^b <u>или</u> Фосфомицин натрия ^a <u>или</u> Меропенем <u>или</u> Ципрофлоксацин	0.5 г 2 г (= 60 млн. МЕ) 1 г 2 г 2 г	0.5-1 г 4 г (= 120 млн. МЕ) 2 г 3 г ^c 3 г
• Грибы (<i>Candida</i> spp.) или плесень (такие как <i>Aspergillus</i> spp.)	Гентамицин + Амфотерицин В липосомальный (Ambisome®) <u>или</u> Вориконазол	0.5 г 0.1 г ^e 0.2 г	0.5-1 г 0.2 г ^{d,e} 0.4 г ^d

^a Фосфомицин натрия предпочтительнее чем фосфомицин кальция так как лучше механическая прочность PMMA.

^b Доступен как колистин натрия или колистин сульфат (одинаково эффективен).

^c Повышенная эффективность в комбинации с гентамицином 1 г и клиндамицином 1 г.

^d Данная концентрация антибиотика не соответствует требованиям ISO по механической прочности для фиксирующего цемента.

^e В литературе до сих пор дискуссионный вопрос относительно минимальной эффективности.

General considerations:

- При добавлении дополнительных антимикробных препаратов, промышленно импрегнированные цементы предпочтительны по сравнению с обычными цементами (лучшие механические свойства и высвобождение антибиотика из-за синергического взаимодействия).
- Результаты тестирования на чувствительность к противомикробным препаратам применимы для системного применения противомикробных препаратов и могут быть недействительны для местного антимикробного применения из-за высокой локальной концентрации и синергической активности.
- Побочные эффекты и взаимодействия местных противомикробных препаратов встречаются редко. Однако концентрацию ванкомицина и гентамицина в сыворотке крови следует контролировать у пациентов с почечной недостаточностью и / или внутривенным применением.
- Используйте только стерильные противомикробные препараты в виде порошка. Жидкие противомикробные препараты не рекомендуются из-за неоднородного распределения в PMMA. Антибиотики, которые препятствуют процессу полимеризации (рифампицин или метронидазол), термолabile или чувствительные к окислению (например, некоторые бета-лактамы) не должны использоваться.
- Данные о механической стабильности недоступны для комбинаций из более чем 2 противомикробных препаратов. По возможности, общее количество противомикробных препаратов не должно превышать 10% от массы цемента PMMA (= 4 г на 40 г).
- Рекомендации основаны на исследованиях с цементами PALACOS® / COPAL® PMMA и литературными данными. Данные высвобождения антибиотиков зависят от используемой основы цемента PMMA.
- Не используйте вакуумное перемешивание для приготовления цементного спейсера (более высокая пористость → лучшее высвобождение антибиотика.)