

Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава

Белов Б.С., Макаров С.А., Бялик Е.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

Контакты: Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact: Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 20.02.17



Белов Б.С. – зав. лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук



Макаров С.А. – зав. лабораторией ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Бялик Е.И. – ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук

В современных условиях проблемы бактериального артрита (БА) и инфекций протезированного сустава (ИПС) являются весьма актуальными. БА и ИПС являются причиной 0,2–0,7% всех госпитализаций в год. Увеличение количества эндопротезирований сопровождается ростом числа больных с перипротезной инфекцией. Частота летальных исходов при БА существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5–15%. В лекции представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении указанных нозологических форм. Подчеркнуто значение комбинированного подхода к лечению ИПС – сочетания хирургического вмешательства и этиотропной антибактериальной терапии.

Ключевые слова: бактериальный артрит; инфекция протезированного сустава; диссеминированная гонококковая инфекция; антибактериальная терапия; профилактика.

Для ссылки: Белов БС, Макаров СА, Бялик ЕИ. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):192–200.

BACTERIAL (SEPTIC) ARTHRITIS AND PROSTHETIC JOINT INFECTION Belov B.S., Makarov S.A., Byalik E.I.

Bacterial arthritis (BA) and prosthetic joint infection (PJI) are very relevant problems under current conditions. BA and PJI are responsible for 0.2–0.7% of all hospital admissions per year. The increase in the number of endoprosthesis replacements is accompanied by the rising number of patients with periprosthetic infection. The frequency of fatal outcomes in patients with BA and PJI has not changed significantly over the past 25 years and amounts to 5–15%. The lecture gives an update on the etiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis, and treatment of the above nosological entities. Emphasis is placed on the importance of a comprehensive approach to treating PJI, which involves a combination of surgery and etiotropic antibacterial therapy.

Key words: bacterial arthritis; prosthetic joint infection; disseminated gonococcal infection; antibiotic therapy; prevention.

For reference: Belov BS, Makarov SA, Byalik EI. Bacterial (septic) arthritis and prosthetic joint infection. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):192–200 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-192-200>

Бактериальный артрит (БА) – быстро прогрессирующее, нередко деструктивное поражение суставов, обусловленное непосредственной инвазией синовиальной оболочки гноеродными микроорганизмами.

Инфекция протезированного сустава (ИПС) – бактериальная колонизация одной или нескольких структур, к которым относят-

ся: области соединения кости с цементом, оболочка и полость искусственного сустава, остатки синовиальной оболочки, окружающие сустав мягкие ткани.

Эпидемиология

БА и ИПС встречаются повсеместно. На их долю приходится 0,2–0,7% всех госпи-

тализаций в год. Ежегодная частота БА составляет в целом 4–10 случаев на 100 тыс. населения, 5,5–12 на 100 тыс. среди детей и 28–70 на 100 тыс. среди больных ревматоидным артритом (РА). БА диагностируют у 8–27% больных, обратившихся к врачу с жалобой на острую боль в суставе [1–3]. Все более широкое применение эндопротезирования суставов в современной медицине неизбежно влечет за собой увеличение числа больных с инфекционными осложнениями. Частота последних при протезировании тазобедренного (ТБС) и коленного суставов (КС), по данным травматолого-ортопедического отделения ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, составляет 2,95 и 3,63 соответственно [4]. Другие отечественные исследователи полагают, что данные показатели увеличились за последние годы до 5–6% [5]. Чаще поражаются дети и лица старших возрастных групп. Половой диморфизм четко не прослеживается.

Этиология

БА может быть вызван любой известной бактерией (табл. 1, 2). Ведущий этиологический агент БА – *Staphylococcus aureus*, который наиболее часто (80%) выделяют при инфекциях суставов у больных РА и сахарным диабетом (СД). Данный возбудитель также является причиной 70–80% случаев инфекционного кокситиса и полиартрикулярных вариантов БА. В последние годы наблюдается явное нарастание штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA). MRSA как этиологический агент БА чаще встречается у лиц, недавно выписавшихся из стационара, жителей домов престарелых, наркоманов, употребляющих внутривенные наркотики, у пациентов с кожными язвами и длительно стоящими катетерами центральных вен и т. д. Как показано в эксперименте, *S. aureus* обладает специфическими поверхностными белками (адгезинами, фибронектин-связывающими протеинами), которые расцениваются как ведущие факторы вирулентности, способствующие процессу адгезии (прилипания) возбудителя к костной и хрящевой ткани [6].

Наиболее распространенные возбудители ИПС – стафилококки (главным образом, коагулазонегативные) и стрептококки. Эпидермальные и золотистые стафилококки выделяются преимущественно при ранних (до 3 мес от момента операции) и отсроченных (3–12, иногда 24 мес) формах ИПС, которые возникают вследствие послеоперационной контаминации или в результате контактного распространения из инфицированной кожи, подкожных тканей, мышц или послеоперационной гематомы. Поздние формы (>12–24 мес) вызываются прочими возбудителями (см. табл. 2), распространяющимися гематогенным путем.

Патогенез

В нормальных условиях суставные ткани стерильны. В качестве наиболее значимых факторов риска БА рассматривают ослабление противомикробного иммунитета макроорганизма (пожилой возраст, тяжелые сопутствующие заболевания – СД, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, онкологические болезни и др.) и первичные очаги инфекции (пневмония, пиелонефрит, пиодермия и др.). Также существенную роль играют уже имеющиеся заболевания суставов (РА, подагрический артрит, гемартроз, остеоартрит) и проводимая по этому поводу терапия, а также возможные осложнения последней

[7–9]. В частности, назначение глюкокортикоидов (ГК; в том числе внутрисуставно), цитотоксических иммунодепрессантов, а также ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) значительно повышает вероятность развития БА у больных РА. По данным крупного наблюдательного проспективного исследования, применение иФНО α у больных РА повышало риск развития БА в 2,3 раза [10]. Вероятность инфицирования макроорганизма повышается при выполнении различных манипуляций, включая внутривенное введение препаратов (в том числе наркотиков), длительно стоящих катетерах центральных вен, разнообразных инвазивных медицинских вмешательствах, а также при проникающих колотых и укушенных ранах. Определенное значение в развитии БА могут иметь врожденные расстройства фагоцитоза, выражающиеся в недостаточности комплемента и нарушении хемотаксиса.

К основным факторам риска диссеминированной гонококковой инфекции (ДГИ) для женщин относят менструацию, беременность, послеродовой период, хроническую бессимптомную эндоцервикальную инфекцию; для мужчин – гомосексуализм; для лиц обоего пола – экс-

Таблица 1 Микробы – возбудители БА (сводные данные)

| Микроорганизмы | Частота, % |
|-------------------------------|------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 37–56 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 10–28 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1–10 |
| <i>S. pyogenes</i> (A) | 8–12 |
| прочие | 4–10 |
| Грамотрицательные бактерии | 10–16 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 4–7 |
| <i>E. coli</i> | 6–9 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 2,5–4 |
| прочие | 1–4 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 0,6–12 |
| Анаэробы | 1,4–3 |
| Грибы | 1,3–2 |
| Два патогена и более | 3 |
| Не выделено | 10–20 |

Таблица 2 Микробы – возбудители ИПС (сводные данные)

| Возбудители | Частота, % |
|--|------------|
| Грамположительные: | |
| <i>S. aureus</i> , метициллин-чувствительные | 20–62 |
| <i>S. aureus</i> , метициллин-резистентные | 2–49 |
| коагулазонегативные стафилококки | 13–37 |
| <i>Streptococcus</i> spp. | 4–27 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 6–13 |
| дифтероиды (<i>Propionibacterium</i> spp., <i>Corynebacterium</i> spp.) | 6–20 |
| Грамотрицательные: | |
| <i>Enterobacter</i> spp. | 2–16 |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | 1–4 |
| Прочие: | |
| анаэробы | 1–8 |
| микобактерии | 1–6 |
| грибы | <1 |
| Полимикробные инфекции | 4–56 |
| Не выделено | 12–26 |

трагенитальную гонококковую инфекцию (ГИ), беспорядочные половые связи, низкий социально-экономический и образовательный статус, системную красную волчанку (СКВ), употребление наркотиков внутривенно, ВИЧ-инфекцию, врожденный дефицит С3- и С4-компонентов комплемента [11, 12].

Основные факторы риска ИПС:

1) системные: пожилой возраст, ожирение, СД, РА, табакокурение, онкопатология, иммунодефицитные состояния вследствие коморбидной патологии и/или проводимого лечения;

2) интраоперационные: двусторонняя артропластика, длительность операции >160 мин, аутогемотрансфузия;

3) послеоперационные: нарушение заживления ран (некроз или расхождение краев раны, поверхностная инфекция, гематома), фибрилляция предсердий, инфекции мочевыводящих путей, *S. aureus*-бактериемия, удлинение сроков госпитализации.

Возможность инфекционного поражения сустава увеличивается при существовании нескольких факторов. В частности, риск развития ИПС повышается в 5 раз у пациентов с протезами ТБС или КС при наличии кожных инфекций [13].

Инфицирование сустава является следствием гематогенной диссеминации при транзитной или стойкой бактериемии, лимфогенного распространения из ближайших к суставу очагов инфекции, а также прямого попадания возбудителей при медицинских манипуляциях (артроцентез, артроскопия) и проникающих травмах, вызванных контаминированными предметами.

В результате инвазии бактерий в синовиальную оболочку формируется активный воспалительный клеточный ответ и происходит выход клеток, участвующих в воспалении, в полость сустава. Под влиянием продуктов жизнедеятельности бактерий осуществляются стимуляция иммунного ответа и высвобождение разнообразных медиаторов воспаления. Накопление провоспалительных цитокинов и продуктов аутолиза фагоцитов – протеаз – приводит к торможению синтеза хряща и его деградации с последующей деструкцией хрящевой и костной ткани и формированием костного анкилоза.

Назначение ранней адекватной антибактериальной терапии, как правило, приводит к полному выздоровлению. Однако возможно развитие хронического персистирующего «стерильного» синовита, являющегося иммуновоспалительной реакцией на антигены фрагментов бактерий или пораженного хряща.



Септический артрит (наблюдение Е.И. Бялика)

Клиническая картина

В типичных случаях БА начинается остро с выраженных болей, припухлости, гиперемии кожи и гипертермии пораженного сустава (см. рисунок), сопровождающихся лихорадочным синдромом (60–80% случаев) и потрясающим ознобом (25%). Однако температура тела может быть субфебрильной и даже нормальной у больных пожилого возраста, на фоне активной противовоспалительной терапии по поводу основного заболевания, при поражении ТБС и крестцово-подвздошных суставов (КПС); при этом нарастающая интенсивная артралгия является единственным симптомом заболевания. В 80–90% случаев поражается один сустав (чаще – КС или ТБС). У 10–15% больных может иметь место олиго- или полиартикулярный тип поражения, особенно при развитии БА на фоне РА, системных болезней соединительной ткани и у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно. Кроме того, для БА у «внутривенных» наркоманов характерны более медленное начало, длительное течение и частые поражения синдесмозов туловища (крестцово-подвздошные и грудино-ключичные сочленения, лонное сращение).

Поражение ТБС или КПС инфекционным процессом нередко может сопровождаться болями в нижней части спины, ягодицах и по передней поверхности бедра. В этих случаях рекомендуется проведение специальных проб. В частности, проба Патрика, или симптом FABERE (начальные буквы слов **F**lexio, **A**Bductio, **E**xterna **R**otatio, **E**xtensio), помогает выявить патологию ТБС. При выполнении этой пробы лежащий на спине больной сгибает одну ногу в ТБС и КС и прикасается латеральной лодыжкой к надколеннику другой вытянутой ноги. Давление на колено согнутой ноги в случае поражения вызывает в ней боль. Положительный симптом Генслена (боль в области крестцово-подвздошного сочленения при максимальном сгибании суставов ноги на той же стороне и максимальное разгибание их на другой стороне) свидетельствует о наличии сакроилиита.

При развитии БА в рамках ДГИ наряду с общим недомоганием и лихорадкой выявляют кожные высыпания и теносиновит. У 66–75% больных ДГИ развивается гонореинный дерматит, который характеризуется немногочисленными геморрагическими папулезными или пустулезными высыпаниями, большей частью безболезненными, диаметром от 1 до 3 мм, с локализацией на дистальных участках конечностей. Возможно формирование пузырей с геморрагическим содержимым, однако в типичных случаях образуется папулопустула, имеющая геморрагический или некротический центр с округлым фиолетовым ореолом. Как правило, сыпь претерпевает обратное развитие в течение 4–5 дней и оставляет после себя нестойкую пигментацию. В 2/3 случаев ДГИ развивается асимметричный теносиновит с преимущественным поражением сухожильных влагалищ кистей и стоп, который протекает параллельно с кожными изменениями. В рамках ДГИ также наблюдаются гепатит, миоперикардит, крайне редко – эндокардит, менингит, перигепатит (синдром Фитц-Хью–Куртиса), респираторный дистресс-синдром у взрослых и остеомиелит.

Единственным проявлением бактериального коксита у маленьких детей может быть резкая боль при движении с фиксацией ТБС в положении сгибания и наружной ротации.

Системные и локальные симптомы ранней ИПС выражены достаточно ярко и включают лихорадку, боль, гиперемии кожи и припухлость в области протеза, сопровождающиеся образованием свищей и оттоком гнойного отделяемого. При поздней ИПС в течение длительного времени может наблюдаться лишь периодический болевой синдром, в то время как признаки системной воспалительной реакции выражены очень слабо или отсутствуют. В поздних случаях несвоевременное и неадекватное лечение чревато развитием бактериемии и сепсиса.

При сборе анамнеза у больного с подозрением на ИПС необходимо обратить внимание на тип протеза, дату имплантации, предшествующие хирургические вмешательства на суставах, наличие коморбидных состояний, а также схемы предшествующей и текущей антибактериальной терапии.

К наиболее частым симптомам инфекций протезированного ТБС относят гнойное отделяемое (79%), боль в суставе (67%), локальные воспалительные симптомы (63%), лихорадку (46%), длительно сохраняющийся свищ (33%), поверхностные инфекции кожи (23%). При поражении протеза КС чаще встречаются боли в суставе (88%), локальные воспалительные симптомы (78%), гноетечение (59%), лихорадка (41%), длительно сохраняющийся свищ (22%) [14].

Диагностика

При анализе периферической крови у больных БА в большинстве случаев выявляют лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево и значительное повышение СОЭ. Примечательно, что при развитии БА у больных РА, получающих системную терапию ГК, число лейкоцитов может быть нормальным примерно в половине случаев.

В то же время СОЭ сохраняется повышенной в раннем послеоперационном периоде без каких-либо признаков инфекции, а в рамках отсроченной или поздней ИПС она может быть нормальной. По данным разных авторов, чувствительность и специфичность СОЭ как маркера ИПС колеблются в пределах 62–83 и 55–85% соответственно.

При отсутствии фоновых воспалительных заболеваний большое диагностическое значение, особенно при ИПС, придается повышенным уровням С-реактивного белка (СРБ). Так, при поражении инфекционным процессом протеза ТБС чувствительность и специфичность СРБ (>5 мг/л) составили 95 и 62% соответственно [15].

Основу диагностики БА составляет развернутый анализ (включая микробиологическое исследование) синовиальной жидкости (СЖ), полученной с помощью пункционной аспирации из пораженного сустава. Посев СЖ выполняют сразу же после ее взятия на среды для аэробных и анаэробных возбудителей. С целью получения предварительных данных о возбудителе и решения вопроса о назначении эмпирической антибактериальной терапии целесообразно окрашивание мазков по Граму, желателен с предварительным центрифугированием СЖ, что позволяет повысить диагностическую эффективность метода.

Визуально СЖ при БА имеет гнойный характер, серовато-желтого или кровавистого цвета, интенсивно мутная, густая, с большим аморфным осадком. При подсчете лейкоцитов уровень цитоза (с преобладанием нейтрофилов >85%) часто превышает таковой при других воспали-

тельных заболеваниях (РА, подагрический артрит, реактивные артриты). Показано, что если число лейкоцитов в СЖ составляет $>25,0 \cdot 10^9/\text{л}$, $>50,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и $>100,0 \cdot 10^9/\text{л}$, то вероятность наличия БА возрастает в 2,9; 7,7 и 28,0 раза соответственно [16]. В СЖ также отмечаются низкое содержание глюкозы, составляющее менее половины от ее сывороточной концентрации, и высокий уровень молочной кислоты.

При ИПС пороговые значения общего числа лейкоцитов и нейтрофилов значительно ниже тех, которые применяются в диагностике септического поражения нативного (собственного) сустава. Так, у больных с ИПС КС, развившейся в течение более чем 6-месячного периода от момента операции, показатели числа лейкоцитов $>1,7 \cdot 10^9/\text{л}$ имели диагностическую чувствительность и специфичность, равные 94 и 88% соответственно. Для относительного содержания нейтрофилов $>65\%$ указанные параметры составили 97 и 98% соответственно [13]. У аналогичной категории пациентов средние показатели СРБ в СЖ значимо превышали таковые у больных без инфекции (40 и 2 мг/л соответственно; $p < 0,001$). Чувствительность порогового содержания СРБ, равного 9,5 мг/л, для ИПС составила 85%, специфичность – 95% [14].

Посевы крови на гемокультуру дают положительные результаты в 50% случаев. Дифференциально-диагностическая значимость прокальцитонинового теста при септических и асептических артритах окончательно не определена. Рутинное применение прокальцитонинового теста у больных с предполагаемой ИПС не рекомендуется из-за очень низкой чувствительности (33%) [17, 18].

Предположение о гонококковой этиологии артрита диктует необходимость культурального исследования отделяемого из уретры (у мужчин) или шейки матки (у женщин). Посевы требуется выполнить на селективные среды с добавлением антибиотиков (среда Тайера–Мартина) для подавления сапрофитной флоры. При наличии ГИ однократный посев дает положительный результат в 80–90% случаев. Всех больных ГИ целесообразно обследовать на наличие заболеваний, передающихся половым путем (хламидиоз, сифилис, ВИЧ-инфекция и др.), для исключения ассоциированной инфекции.

Одним из первоочередных диагностических мероприятий является рентгенография сустава, которая выполняется для исключения сопутствующего остеомиелита и планирования дальнейшей тактики курации больного. Однако отчетливые изменения на рентгенограммах при БА (остеопороз, сужение суставной щели, краевые эрозии) появляются примерно на 2-й неделе от начала заболевания.

Методы радиоизотопного сканирования с технецием, галлием или индием позволяют выявить изменения, присущие БА, на ранних стадиях процесса, т. е. в течение первых 2 сут. Эти методики особенно важны в тех случаях, когда исследуемый сустав располагается глубоко в тканях или труднодоступен для пальпации (ТБС, КПС).

При компьютерной томографии деструктивные изменения костной ткани выявляются значительно раньше, чем на обзорных рентгенограммах. Данный метод наиболее информативен в случаях поражения крестцово-подвздошных и грудино-ключичных сочленений.

Магнитно-резонансное исследование позволяет выявить на ранних стадиях заболевания отек мягких тканей и выпот в полость сустава, а также остеомиелит.

Пункция и/или биопсия пораженных тканей дают наиболее значимые результаты в диагностике ИПС (чувствительность >80%, специфичность – 90%). Биопсию рекомендуют выполнять до назначения антибиотиков, так как применение антибактериальной терапии в течение трех предшествующих месяцев существенно снижает вероятность роста возбудителей в биоматериале. В случае генерализации инфекционного процесса антимикробную терапию назначают сразу после выполнения биопсии. Если же больной уже получает указанную терапию, последнюю рекомендуют отменить (если позволяет состояние пациента) как минимум за 48 ч до взятия материала (оптимально за 10–14 сут).

При ревизионной операции целесообразно взятие биоптатов (от 3 до 6) из разных, наиболее проблемных (по мнению хирурга-ортопеда) участков тканей. При этом используют отдельные инструменты для уменьшения вероятности контаминации и получения искаженных данных.

В течение первой недели возможно выделение 76,3% возбудителей, остальные дают рост только на второй неделе инкубации [19]. К последним, в частности, относят *Propionibacterium* spp. и *Corynebacterium* spp.

Анализ в полимеразной цепной реакции для идентификации возбудителей БА и ИПС возможен, но он не имеет явных преимуществ перед культуральными методами.

Диагностические критерии

Единых общепринятых критериев для БА в настоящее время не существует. В соответствии с рекомендациями экспертов Общества инфекций костно-суставной системы (Musculoskeletal Infection Society) [20], в качестве критериев определенного диагноза ИПС рассматриваются следующие:

- 1) свищевой ход, соединяющийся с протезом, *или*
- 2) возбудитель, выделенный из двух отдельно взятых образцов тканей или синовиальной жидкости из области пораженного протезированного сустава [однократное выделение возбудителя с малой вирулентностью (например, коагулазо-негативные стафилококки или *Propionibacterium acnes*) при отсутствии других критериев не учитывается], *или*
- 3) имеется 4 из 6 следующих критериев:
 - а) повышение СОЭ >30 мм/ч или сывороточного содержания СРБ >10 мг/л;
 - б) лейкоцитоз в СЖ;
 - в) повышенное содержание нейтрофилов в СЖ;
 - г) наличие гноя в пораженном суставе;
 - д) выделение возбудителя из одного образца перипротезной ткани или СЖ;
 - е) при гистологическом исследовании перипротезной ткани – не менее 5 нейтрофилов в каждом из 5 полей зрения при большом увеличении микроскопа (×400).

Экспертами Американского общества инфекционных болезней (Infection Disease Society of America – IDSA) [21] для определенного диагноза ИПС предложены следующие критерии:

- 1) свищевой ход, соединяющийся с протезом, *или*
- 2) наличие гноя в пораженном суставе при отсутствии других причин, *или*
- 3) выделение одного и того же возбудителя из двух и более образцов перипротезной ткани и СЖ.

Патоморфологические признаки острого воспаления в перипротезной ткани, полученной при дебридменте или удалении протеза, и рост высоковирулентной флоры (например, *S. aureus*), полученной в одном образце биоптата ткани или СЖ, также соответствуют диагнозу ИПС. Аналогично вышеизложенному, однократный рост микробов, являющихся распространенными контаминантами, не рассматривается как признак определенного диагноза ИПС.

Как отмечают эксперты IDSA, в реальной клинической практике возможны случаи, когда наличие ИПС не соответствует указанным критериям. В подобных ситуациях решение о диагнозе принимает лечащий врач на основании его личного опыта и тщательной оценки всей имеющейся клинической симптоматики и данных дополнительных исследований.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальную диагностику БА надо проводить со следующими заболеваниями, проявляющимися острым моноартритом:

- подагрический артрит,
- пиррофосфатная артропатия (псевдоподагра),
- РА (моноартикулярный дебют),
- вирусные инфекции (краснуха, гепатит В, парвовирус В19),
- Лайм-боррелиоз,
- реактивные артриты.

Нередко большие трудности вызывает разграничение хирургической инфекции кожи от гнойного поражения суставного протеза. Окончательный диагноз ставится по данным исследования аспирата из полости искусственного сустава и/или костного биоптата, взятого вблизи области соединения цемента с протезом.

Необходимо отметить, что инфекция сустава является одной из немногих неотложных ситуаций в ревматологии, требующей быстрой диагностики и интенсивного лечения, что позволяет избежать необратимых структурных изменений. Поэтому абсолютное большинство экспертов полагают, что «золотой стандарт» в ранней диагностике БА – это высокая настороженность врача, который должен **расценивать каждый острый моноартрит как инфекционный, пока не доказано обратное.**

Лечение

Лечение БА – комплексное, включающее антимикробную и симптоматическую терапию, дренаж инфицированной СЖ и лечебную физкультуру.

Антимикробную терапию проводят в течение первых 1–2 сут эмпирически с учетом возраста больного, клинической картины заболевания и результатов исследования мазков СЖ по Граму, в дальнейшем – с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (табл. 3, 4). Антибиотики следует вводить преимущественно парентерально, внутрисуставное их применение нецелесообразно.

Отсутствие положительной динамики через 2 сут диктует необходимость смены антибиотика. Сохраняющаяся повышенная СОЭ служит показанием к продлению сроков лечения, которое в среднем составляет 3–4 нед (иногда до 6 нед), но не менее 2 нед после ликвидации всех признаков заболевания.

Одним из диагностических признаков ДГИ в прошлом считалось значительное улучшение самочувствия

Таблица 3 Эмпирическая антибактериальная терапия БА (сводные данные)

| Категории больных | Схемы лечения* |
|---|--|
| Новорожденные до 3 мес | а) оксациллин 25 мг/кг в сутки в 4 введения + гентамицин 2,5 мг/кг 3 раза в сутки; б) оксациллин 25 мг/кг в сутки в 4 введения + цефотаксим 50 мг/кг каждые 6 ч <i>или</i> цефтриаксон 50 мг/кг в сутки; в) цефуросим 150 мг/кг в сутки в 3 введения |
| Дети до 14 лет | а) оксациллин 50–100 мг/кг в сутки в 4 введения + цефтриаксон 80 мг/кг (но не более 2 г/сут); б) при высокой вероятности метициллин-резистентных <i>S. aureus</i> : ванкомицин** 40 мг/кг в 2 введения (но не более 2 г/сут) |
| Взрослые и дети старше 14 лет (лечение назначают, исходя из результатов окрашивания по Граму): а) гроздьевидные колонии грамположительных кокков (вероятно, стафилококки) б) колонии грамположительных кокков в виде цепочек (вероятно, стрептококки) в) грамотрицательные палочки | а) оксациллин 2 г 4–6 раз в сутки; б) цефазолин 2 г 3 раз в сутки; в) при высокой вероятности метициллин-резистентных <i>S. aureus</i> : ванкомицин** 1 г 2 раза в сутки Ампициллин 2 г 4 раза в сутки |
| г) микроорганизмы не определяются | а) ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки; б) цефтриаксон 1–2 г 2 раза в сутки; в) цефотаксим 2 г 3 раза в сутки |
| | а) имипенем/циластатин 500 мг 4 раза в сутки; б) ампициллин/сульбактам 1,5–3 г 4 раза в сутки; в) цефепим 2 г 2 раза в сутки |

Примечание. * – все препараты водятся внутривенно или внутримышечно; ** – вводить внутривенно медленно (!) в течение 60–120 мин.

больного после назначения пенициллинов. Однако эти средства для лечения гонококковых инфекций в настоящее время не применяются в связи с нарастающим количеством пенициллин-резистентных штаммов *N. gonorrhoeae*.

Антибиотиками выбора для лечения гонококкового артрита являются цефалоспорины третьего поколения – цефтриаксон (1–2 г/сут внутривенно – в/в) или цефотаксим (3 г/сут в 3 введения в/в), назначаемые в течение 7–10 дней. В дальнейшем проводится пероральная терапия ципрофлоксацином (1000 мг/сут в 2 приема) или офлоксацином (800 мг/сут в 2 приема). У лиц моложе 18 лет и у больных с непереносимостью фторхинолонов назначают цефиксим (800 мг/сут внутрь в 2 приема). Сроки антибактериальной терапии гонококкового артрита должны составлять также не менее 2 нед после ликвидации всех признаков заболевания. Учитывая большую вероятность сопутствующей хламидийной инфекции, вышеуказанные схемы лечения следует дополнить приемом азитромицина (1 г внутрь однократно) или доксициклина (200 мг/сут внутрь в 2 приема в течение 7 дней).

Наряду с антимикробной терапией назначают анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, кетопрофен, нимесулид, мелоксикам и др.).

Дренаж инфицированного сустава производят (иногда по несколько раз в день) методом закрытой аспирации через иглу. С целью оценки эффективности лечения каждый раз выполняют подсчет лейкоцитов, окрашивание по Граму и посевы СЖ. Открытое хирургическое дренирование инфицированного сустава осуществляют при наличии следующих показаний:

- Инфицирование тазобедренного и, возможно, плечевого сустава.
- Остеомиелит позвонков, сопровождающийся сдавлением спинного мозга.
- Анатомические особенности, затрудняющие дренирование сустава (например, грудино-ключичное сочленение).
- Невозможность удаления гноя при закрытом дренировании через иглу из-за повышенной вязкости содержимого или спаечного процесса в полости сустава.

Таблица 4 Этиотропная антимикробная терапия БА (сводные данные)

| Возбудитель | Препараты первого ряда | Альтернативные препараты |
|--|----------------------------|--|
| MSSA* | Оксациллин или цефазолин | Клиндамицин |
| MRSA** | Ванкомицин | Линезолид |
| Стрептококки | Ампициллин ± аминогликозид | Ванкомицин или линезолид |
| Грамотрицательные палочки (кроме <i>Ps. aeruginosa</i>) | Цефтриаксон или цефотаксим | Фторхинолоны |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | Цефтазидим или цефепим | Ципрофлоксацин или имипенем/циластатин |
| Анаэробы | Метронидазол | Клиндамицин или ампициллин/сульбактам |

Примечание. * – метициллин-чувствительный *S. aureus*; ** – метициллин-резистентный *S. aureus*.

- Неэффективность закрытой аспирации (персистенция возбудителя или отсутствие снижения лейкоцитоза в СЖ).
- Сопутствующий остеомиелит, требующий проведения хирургического дренирования.
- Артрит, развившийся вследствие попадания инородного тела в суставную полость.
- Позднее начало терапии (более чем через 7 дней).

В течение первых 2 сут сустав иммобилизируют. Начиная с 3-го дня болезни осуществляют пассивные движения в суставе. К нагрузкам и/или активным движениям в суставе переходят после исчезновения артралгии.

В настоящее время общепринятым подходом к лечению ИПС считают сочетание хирургического вмешательства и этиотропной антибактериальной терапии. Выбор конкретного метода лечения определяется состоянием больного, коморбидной патологией, выраженностью и длительностью инфекционного процесса.

Основа хирургической тактики – решение вопроса о возможности сохранения или повторной установке эндопротеза. С этой позиции выделяют следующие категории оперативных вмешательств:

- ревизия/дебридмент с сохранением эндопротеза (как правило, при ранней ИПС);
- одно- или двухэтапное реэндопротезирование;
- прочие вмешательства (ревизия с удалением эндопротеза и резекционной артропластикой и др.);
- артродез;
- ампутация.

В процессе двухэтапного эндопротезирования активно применяют местную антибактериальную терапию пу-

тем добавления антибиотиков в костный цемент при установке спейсера или фиксации компонентов эндопротеза.

Этиотропная системная антибактериальная терапия является вторым важнейшим компонентом лечения ИПС. Основные схемы лечения представлены в табл. 5. В частности, при наличии ИПС стафилококковой этиологии применяют 2–6-недельные курсы парентеральной антибиотикотерапии в сочетании с пероральным приемом рифампицина (300–450 мг дважды в день). В дальнейшем лечение продолжают одним из антибиотиков, применяемых перорально (табл. 6). При этом общая длительность курса антибактериальной терапии должна составлять не менее 3 или 6 мес при локализации процесса в ТБС или КС соответственно. Эти же сроки лечения антибиотиками необходимо соблюдать у больных, которым повторное оперативное вмешательство на суставах противопоказано по тем или иным причинам (тяжесть общего состояния, высокий риск жизнеугрожающих осложнений, выраженная органная недостаточность и т. д.).

Профилактика

Профилактике ИПС подлежат все реципиенты суставных протезов в течение первых двух лет после операции, больные с иммуносупрессией, обусловленной фоновым заболеванием (РА, СКВ) или лекарственной/лучевой терапией, а также пациенты с отягощающей сопутствующей патологией (перенесенная инфекция суставного протеза, гемофилия, ВИЧ-инфекция, инсулин-зависимый диабет 1-го типа, злокачественные новообразования) при выполнении у них разнообразных манипуляций, связанных с возможным нарушением целостности слизистой оболочки моче-

Таблица 5 Схемы этиотропной антимикробной терапии ИПС [21]

| Возбудитель | Схемы выбора | Альтернативные схемы | Примечания |
|--|---|---|--|
| Стафилококки метициллин-чувствительные | Оксациллин 1,5–2 г в/в 4–6 раз в сутки, или цефазолин 1–2 г в/в 3 раза в сутки, или цефтриаксон 1–2 г/сут в/в | Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки, или даптомицин 6 мг/кг в сутки в/в, или линезолид 600 мг внутрь/в/в 2 раза в сутки | 4–6 нед. Рифампицин и другие препараты – см. текст |
| Стафилококки метициллин-резистентные | Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки | Даптомицин 6 мг/кг в сутки в/в или линезолид 600 мг внутрь/в/в 2 раза в сутки | 4–6 нед. Рифампицин и другие препараты – см. текст |
| <i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-чувствительные | Пенициллин G 20–24 млн ЕД/сут в/в в 6 введений или ампициллин 12 г/сут в/в в 6 введений | Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки, или даптомицин 6 мг/кг в сутки в/в, или линезолид 600 мг внутрь/в/в 2 раза в сутки | 4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин |
| <i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-резистентные | Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки | Линезолид 600 мг внутрь/в/в 2 раза в сутки или даптомицин 6 мг/кг в сутки в/в | 4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Цефепим 2 г в/в 2 раза в сутки или меропенем 1 г в/в 3 раза в сутки | Ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки, или 400 мг в/в 2 раза в сутки, или цефтазидим 2 г в/в/ 3 раза в сутки | 4–6 нед. Возможно добавление аминогликозидов |
| <i>Enterobacter</i> spp. | Цефепим 2 г в/в 2 раза в сутки или эртапенем 1 г/сут в/в | Ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки или 400 мг в/в 2 раза в сутки | 4–6 нед |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | В/в бета-лактамы (на основании чувствительности <i>in vitro</i>) или ципрофлоксацин 750 мг внутрь 2 раза в сутки | | 4–6 нед |
| Бета-гемолитические стрептококки | Пенициллин G 20–24 млн ЕД/сут в/в в 6 введений или цефтриаксон 2 г/сут в/в | Ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки | 4–6 нед. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин |
| <i>Propionibacterium acnes</i> | Пенициллин G 20 млн ЕД/сут в/в в 6 введений или цефтриаксон 2 г/сут в/в | Клиндамицин 600–900 мг в/в 3 раза в сутки, или 300–450 мг внутрь 4 раза в сутки, или ванкомицин 15 мг/кг в/в 2 раза в сутки | 4–6 нед. Ванкомицин применять только при аллергии на пенициллин |

Таблица 6 Антимикробные препараты для длительного перорального приема при ИПС [21]

| Возбудитель | Схемы выбора | Альтернативные схемы |
|--|---|--|
| Стафилококки метициллин-чувствительные | Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки или цефадроксил 500 мг внутрь 2 раза в сутки | Клиндамицин 300 мг внутрь 4 раза в сутки или амоксициллин-клавуланат 625 мг внутрь 3 раза в сутки |
| Стафилококки метициллин-резистентные | Ко-тримоксазол 480 мг внутрь 2 раза в сутки. Доксциклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки | |
| Бета-гемолитические стрептококки | Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки | Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки |
| <i>Enterococcus</i> spp. пенициллин-чувствительные | Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ципрофлоксацин 250–500 мг внутрь 2 раза в сутки | Пероральная терапия бета-лактамами на основании результатов определения чувствительности <i>in vitro</i> |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | Ко-тримоксазол 480 мг внутрь 2 раза в сутки | |
| <i>Propionibacterium</i> spp. | Пенициллин V 500 мг внутрь 2–4 раза в сутки или амоксициллин 500 мг внутрь 3 раза в сутки | Цефалексин 500 мг внутрь 3–4 раза в сутки. Доксциклин 100 мг внутрь 2 раза в сутки |

выводящего тракта (литотрипсия, эндоскопия, трансректальная биопсия простаты и т. д.), или каких-либо урологических вмешательств у лиц с высоким риском бактериальной колонизации (длительно стоящие мочевые катетеры, стенты, задержка мочи, наличие в анамнезе инфекций мочевыводящих путей или простатита, отведение мочи и т. д.).

В качестве стандартной схемы профилактики назначают ципрофлоксацин 500 мг, или левофлоксацин 500 мг, или офлоксацин 400 мг внутрь за 1–2 ч до процедуры. В случае непереносимости фторхинолонов применяют альтернативные схемы: а) ампициллин 2 г в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/в или б) ванкомицин 1 г в/в в течение 1–2 ч + гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м. В обоих случаях введение препаратов завершают за 30–60 мин до процедуры [22].

Следует отметить, что ранее широко практиковавшаяся антибиотикопрофилактика ИПС перед стоматологическими манипуляциями в настоящее время признана нецелесообразной.

Прогноз

Прогноз — благоприятный при отсутствии серьезных фоновых заболеваний и своевременной адекватной антибиотикотерапии. В противном случае возникает необратимая утрата функции сустава, которая развивается

у 25–50% больных. По данным логистического регрессионного анализа, выполненного испанскими исследователями, факторами риска неудач в лечении БА являются инфекции *S. aureus* [относительный риск (ОР) = 2,39; $p=0,013$], развитие эндокардита как осложнения (ОР = 4,74; $p=0,029$), поражение суставов, проблемных для дренирования путем игольной аспирации (ОР = 2,33; $p=0,034$). Летальность при БА повышается у лиц старших возрастных категорий (ОР = 1,27; $p=0,005$), при наличии бактериемии (ОР = 27,66; $p=0,03$), СД (ОР = 15,33; $p=0,027$) и хронической почечной недостаточности (ОР = 81,27; $p=0,007$) [23]. Частота летальных исходов при БА существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5–15%.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Balsa A, Martin-Mola E. Infectious arthritis: bacterial arthritis. In: Hochberg ML, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015. P. 885–93.
- Cook PP, Siraj DS. Bacterial arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes I, O'Dell JR, editors. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. P. 1876–90.
- Ohl CA, Forster D. Infectious arthritis of native joints. In: Bennet JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2015. P. 1302–17.
- Храмов АЭ, Макаров МА, Бялик ЕИ и др. Проблемы диагностики, профилактики и лечения перипротезной инфекции у больных ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):558–63 [Khramov AE, Makarov MA, Byalik EI, et al. Periprosthetic joint infection in patients with rheumatic diseases: The problems of diagnosis, prevention, and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):558–63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-558-563
- Пичхадзе ИМ, Жадин АВ, Кузьменков ВА и др. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009;(3):45–50 [Pichhadze IM, Zhadin AV, Kuz'menkov VA, et al. Treatment of patients with pyoinflammatory complications after hip arthroplasty. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*. 2009;(3): 45–50 (In Russ.)].
- Colavite PM, Sartori A. Septic arthritis: immunopathogenesis, experimental models and therapy. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2014;20:19. doi: 10.1186/1678-9199-20-19
- Wang DA, Tambyah PA. Septic arthritis in immunocompetent and immunosuppressed hosts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(2):275–89. doi: 10.1016/j.berh.2015.05.008

8. Maki DG. Risk for septic arthritis was increased in adults with incident diagnosis of gout. *Ann Intern Med.* 2015;163(12):JC12. doi: 10.7326/ACPJC-2015-163-12-012
9. Lim SY, Lu N, Choi HK. Septic arthritis in gout patients: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(11):2095-9. doi: 10.1093/rheumatology/kev236
10. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1810-4. doi: 10.1136/ard.2011.152769
11. Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(2):201-8. doi: 10.1016/S1521-6942(02)00125-0
12. Cucurull E, Espinosa LR. Gonococcal arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998;24:305-22. doi: 10.1016/S0889-857X(05)70011-9
13. Kaandorp CJ, van Schaardenburg D, Krijnen P, et al. Risk factors for septic arthritis in patient with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1819-25. doi: 10.1002/art.1780381215
14. Rodriguez-Bano J, del Toro MD, Lupion C, et al. [Arthroplasty-related infection: incidence, risk factors, clinical features, and outcome]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(10):614-20. doi: 10.1016/S0213-005X(08)75277-7
15. Müller M, Morawietz L, Hasart O, et al. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res.* 2008;3:31. doi: 10.1186/1749-799X-3-31
16. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA.* 2007;297(13):1478-88. doi: 10.1001/jama.297.13.1478
17. Paosong S, Narongroeknawin P, Pakchotanon R, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic aid in patients with acute bacterial septic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(3):352-9. doi: 10.1111/1756-185X.12496
18. Shaikh MM, Hermans LE, van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology.* 2015;54(2):231-40. doi: 10.1093/rheumatology/keu416
19. Schäfer P, Fink B, Sandow D, et al. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(11):1403-9. doi: 10.1086/592973
20. Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection Society. New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty.* 2011;26(8):1136-8. doi: 10.1016/j.arth.2011.09.026
21. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013;56(1):e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803
22. De Froda SF, Lamin E, Gil JA, et al. Antibiotic prophylaxis for patients with a history of total joint replacement. *J Am Board Fam Med.* 2016;29(4):500-7. doi: 10.3122/jabfm.2016.04.150386
23. Maneiro JR, Souto A, Cervantes EC, et al. Predictors of treatment failure and mortality in native septic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015 Nov;34(11):1961-7. doi: 10.1007/s10067-014-2844-3

**Вопросы для самоконтроля
(допускается один вариант правильного ответа)**

1. Назовите основного возбудителя бактериального артрита
 - А. Гонококк
 - Б. Зелениющий стрептококк
 - В. Синегнойная палочка
 - Г. Золотистый стафилококк
 - Д. Анаэробная флора
2. Применение каких препаратов расценивается как значимый фактор риска септического артрита у больных РА?
 - А. Гидроксихлорохин
 - Б. Адалimumаб
 - В. Нимесулид
 - Г. Сульфасалазин
 - Д. Ацеклофенак
3. Укажите особенности течения бактериального артрита у «внутривенных» наркоманов
 - А. Острое начало
 - Б. Monoартикулярный тип поражения суставов
 - В. Частое поражение крупных суставов
 - Г. Частые поражения синдесмозов
 - Д. Все перечисленное верно
4. В каком из нижеперечисленных случаев признаки системной воспалительной реакции выражены очень слабо или отсутствуют?
 - А. Гонококковый артрит
 - Б. Отсроченная ИПС
 - В. Грибковый артрит
 - Г. Поздняя ИПС
 - Д. Бактериальный артрит при СД
5. Какое исследование дает наиболее значимые результаты в диагностике ИПС?
 - А. Анализ СЖ
 - Б. Компьютерная томография
 - В. Радиоизотопное сканирование
 - Г. Биопсия пораженных тканей
 - Д. ПЦР
6. Какой препарат рассматривается как средство выбора при вероятном диагнозе стрептококкового артрита?
 - А. Оксациллин
 - Б. Ципрофлоксацин
 - В. Ампициллин
 - Г. Ко-тримоксазол
 - Д. Метронидазол
7. Какова должна быть общая продолжительность курса антибактериальной терапии при ИПС ТБС?
 - А. 1 год
 - Б. 8 мес
 - В. 3 мес
 - Г. 2 нед
 - Д. 1 мес
8. Какой из препаратов применяют для профилактики ИПС?
 - А. Кларитромицин
 - Б. Ципрофлоксацин
 - В. Левомецетин
 - Г. Эритромицин
 - Д. Сульфадиметоксин

Ответы – на с. 223