

УДК 616.71-018.46-002-08

Божкова С.А.¹, Касимова А.Р.^{1,2}, Борисов А.М.¹, Артюх В.А.¹, Ливенцов В.Н.¹

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФОСФОМИЦИНА И ВАНКОМИЦИНА ДЛЯ ИМПРЕГНАЦИИ СПЕЙСЕРОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель исследования: оценить эффективность и клиничко-экономические показатели санитрующего этапа лечения пациентов со стафилококковой перипротезной инфекцией тазобедренного сустава в зависимости от импрегнации цементного спейсера фосфомицином или ванкомицином.

Материалы и методы. 111 пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ) области тазобедренного сустава, пролеченных в 2014-2015 гг. в отделении гнойной хирургии. Основную группу составили 23 пациента, которым в ходе операции был установлен спейсер из гентамицин-содержащего костного цемента, дополнительно импрегнированного 10 мас.% фосфомицина (4 г на 40 г цемента). Группу сравнения составили 88 пациентов, которым в стандартном порядке устанавливали спейсер из аналогичного костного цемента с добавлением 5 мас.% ванкомицина (2 г на 40 г цемента). Пациенты с ППИ, обусловленной микробными ассоциациями, были выделены в подгруппы полимикробной ППИ I (n=13) и II (n=43). Выполняли расчет показателя «стоимости болезни», который не учитывает эффективность лечения, а также анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — СЕА) с расчётом коэффициента СЕР (cost-effectiveness ratio).

Результаты. Средняя «стоимость болезни» в группе I составила 139 463 руб. (IQR 73 683 – 214 123), в группе II – 150 962 руб. (IQR 124 776 – 201 022) (p>0,05). Инфекционный процесс был купирован ко второму этапу лечения у 78,3% пациентов группы фосфомицина и у 72,7% группы сравнения. Затраты на лечение одного пациента с ППИ тазобедренного сустава при импрегнации спейсера фосфомицином были ниже и составили 178 114 руб., в сравнении с ванкомицином – 207 651 руб. При лечении пациентов с ППИ, обусловленной микробными ассоциациями, успех был достигнут только в 68,9% случаях при импрегнации спейсера ванкомицином и 80% при использовании фосфомицина. Это привело к еще большему увеличению затрат на один случай эффективного лечения: СЕР для подгруппы I составил 215 030 руб., для подгруппы II – 254 960 руб.

Заключение. С точки зрения эффективности затрат применение фосфомицина в составе цементного спейсера для лечения ППИ ТБС является предпочтительным в сравнении с использованием ванкомицина, в особенности при полимикробной этиологии инфекции. Необходимо проведение дальнейших исследований для оценки затрат отечественного здравоохранения на лечение пациентов с перипротезной инфекцией и эффективности различных методов лечения профильных пациентов.

Ключевые слова: фосфомицин, антибиотикосодержащий спейсер, костный цемент, перипротезная инфекция, клиничко-экономический анализ

Bozhkova S.A.¹, Kasimova A.R.^{1,2}, Borisov A.M.¹, Artyukh V.A.¹, Liventsov V.N.¹

CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS OF FOSFOMYCIN AND VANCOMYCIN USE FOR THE IMPREGNATION OF SPACERS FOR SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PERIPROSTHETIC JOINT INFECTION

¹ Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The aim of the study: to evaluate the efficacy, clinical and economic indicators of debridement surgery for treatment of patients with staphylococcal hip periprosthetic infection depending on the impregnation of the cement spacer with fosfomycin or vancomycin.

Materials and methods. The study included 111 patients with hip periprosthetic joint infection (PJI), treated in the Department of Purulent Surgery in 2014-2015. The main group consisted of 23 patients who during the operation underwent the implantation of gentamicin-containing bone cement spacer with the addition of 10 wt.% fosfomycin (4 g per 40 g of cement). The comparison group consisted of 88 patients who in the standard order received the same bone cement spacers with the addition of 5 wt.% vancomycin (2 g per 40 g of cement). Patients with PJI due to microbial associations were allocated into subgroups of polymicrobial PJI I (n=13) and II (n=43). We performed the calculation of the "cost of illness" index, which does not account for the efficacy of treatment, and cost-effectiveness analysis (CEA) with the estimation of CER (cost-effectiveness ratio).

Results. The mean "cost of illness" in the group I was 139 463 RUB (IQR 73 683 – 214 123), in the group II – 150 RUB 962 (IQR 124 776 – 201 022). The infection was cured at the second stage of treatment in 78.3% of patients in fosfomycin group and 72.7% in the comparison group. The cost of treatment for one patient with hip PJI in case of the spacer impregnation with fosfomycin was lower and amounted to 178 114 RUB in comparison to vancomycin – 207 651 RUB. The efficacy of treatment in patients with polymicrobial PJI was only 68.9% with the use of vancomycin for the impregnation and 80% with fosfomycin. This further increased the cost of one case of the effective treatment: CER for subgroup I was 215 030 RUB, for subgroup II – 254 960 RUB.

Conclusion. From the standpoint of cost effectiveness, the use of fosfomycin in cement spacers for treatment of hip PJI is preferred in comparison to vancomycin, particularly in polymicrobial infections. Further studies are needed to evaluate the expenses of the national health care for treatment of patients with periprosthetic infection and efficacy of different treatment approaches in relevant patients.

Key words: fosfomycin, antibiotic-loaded spacer, bone cement, periprosthetic joint infection, clinical and economic analysis

После первичного эндопротезирования крупных суставов инфекция области хирургического вмешательства (ИОХВ) развивается в 0,6-2,4% случаев [1]. Однако в структуре причин ревизионных операций инфекция занимает одну из лидирующих позиций [2]. Несмотря на относительно низкую первичную заболеваемость, инфекционные осложнения после ортопедических операций значительно ухудшают состояние больного и требуют больших финансовых затрат на их лечение, что во многом обусловлено значительной долей пациентов, у которых течение инфекции приобретает хронический рецидивирующий характер [3].

Наиболее распространенным методом лечения перипротезной инфекции до настоящего времени является применение импрегнированных антибиотиком цементных спейсеров на основе полиметилметакрилата (ПММА) [4] с последующей их заменой на ревизионные протезы. На практике используются готовые антибиотикосодержащие цементы и цементы, требующие добавления антибиотиков непосредственно при замешивании, так как добавление дополнительного антимикробного препарата к готовому антибиотикосодержащему цементу повышает выход антибиотика из спейсера [5]. Целесообразно выбирать антибиотик на основе установленной этиологии инфекционного процесса, однако, в случаях, когда не удастся получить аспират или бактериологическое исследование дает отрицательный результат, локальная, так же, как и системная антимикробная терапия должна быть эмпирической, то есть активной в отношении большинства ведущих возбудителей ортопедической инфекции. Выбор препаратов должен быть основан на данных мониторинга ведущей микрофлоры и ее антибактериальной резистентности в конкретном ЛПУ. На сегодняшний день чаще всего ортопеды применяют ванкомицин, экстемпорально добавляя его к гентамицин- или тобрамицинсодержащему костному цементу на основе ПММА, что в современных условиях нельзя считать идеальным выбором. Ванкомицин характеризуется узким спектром действия, включающим только грамположительные возбудители, тобрамицин малоактивен в отношении грамположительных возбудителей, а обладающий широким спектром активности гентамицин в условиях повсеместно возрастающей резистентности возбудителей практически утратил свое значение в лечении инфекций, обусловленных метициллинорезистентными стафилококками и грамотрицательными возбудителями [6].

Ранее в качестве альтернативы ванкомицину для импрегнации гентамицинсодержащего цемента нами был предложен фосфомицин, при добавлении которого образцы

цемента в исследовании *in vitro* продемонстрировали длительную антимикробную активность (17 суток и более) в отношении MSSA, *K.pneumoniae*, *E.coli* и не уступали по прочности образцам костного цемента с добавлением ванкомицина [6]. При этом в зависимости от возбудителя максимальная продолжительность образцов костного цемента, импрегнированного ванкомицином в разных концентрациях, составила 2-5 суток, контрольных образцов из официального цемента без дополнительного антибиотика – 1-2 суток. Кроме того, при двухэтапном лечении хронического остеомиелита в эксперименте на кроликах не было установлено существенных различий в перифокальных реакциях окружающих тканей при добавлении фосфомицина в костный цемент или биodeградирующий материал, в сравнении с ванкомицином [7], что позволило провести клиническую апробацию импрегнации спейсеров фосфомицином на ограниченной группе пациентов.

Цель настоящего исследования: оценить эффективность и клинико-экономические показатели санирующего этапа лечения пациентов со стафилококковой перипротезной инфекцией тазобедренного сустава в зависимости от импрегнации цементного спейсера фосфомицином или ванкомицином.

Материалы и методы. Исследование основано на изучении клинико-экономической эффективности лечения 111 пациентов с перипротезной инфекцией (ППИ) области тазобедренного сустава, пролеченных в 2014-2015 гг. в отделении гнойной хирургии. Критериями включения были: ревизионная операция в объеме ревизия, санация, удаление эндопротеза, установка цементного спейсера или переустановка спейсера по поводу рецидива ППИ, выделение штамма *S. aureus* и *S. epidermidis* из области хирургического вмешательства (аспирата, тканевого биоптата, с удаленных компонентов ЭП) как единственного возбудителя или в составе микробной ассоциации. Критерии исключения: неустановленная этиология ППИ, отсутствие стафилококков, как этиологических агентов ППИ, наличие очага инфекции другой локализации, требующего дополнительных медицинских назначений (пневмония, сепсис и др.). Стартовая системная терапия включала парентеральное введение препаратов в течение 10-12 суток в случае выделения до операции метициллинчувствительных стафилококков (MSS) – бета-лактамы антибиотики (ампициллин/сульбактам или цефуроксим) в комбинации с ципрофлоксацином, метициллинорезистентных (MRS) – ванкомицин в комбинации с ципрофлоксацином. Далее терапия корректировалась согласно результатам интраоперационных посевов тканевых биоптатов и/или удаленных конструкций. С 12-14 суток пациентов переводили на пероральные формы антибиотиков на 8-12 недель в зависимости от характера течения ППИ. Протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по этической экспертизе клинических и экспериментальных исследований.

Женщины составили 49,5%. В анамнезе у 70,9% пациентов было 2 и более операции в области развития ППИ, а в 36% случаев ранее выполняли санирующие операции. Медиана времени манифестации инфекции составила 9,5 мес. (25-75% IQR: 1–52) после предшествующей операции, медиана периода существования инфекции с момента манифестации ППИ до исследуемой санации – 13,5 мес. (2–29). ППИ была обусловлена *S. aureus* в 50,5% случаев, *S. epidermidis* – в 49,5%, MR-штаммы были выделены от 42,3% пациентов. В 73,9% случаев к моменту поступления пациентов для второго этапа лечения (реимплантации эндопротеза) удалось достичь купирования инфекционного процесса.

Всех пациентов разделили на 2 группы сравнения. Основную группу (группа I) составили 23 пациента, подписавшие информированное согласие на применение фосфомицина для локальной антибактериальной терапии. Больным данной группы в ходе операции был установлен спейсер из гентамицин-содержащего костного цемента, дополнительно импрегнированного 10 мас.% фосфомицина (4 г. на 40 г. цемента), максимальное количество – 8 г., что меньше максимальной суточной дозы препарата (9 г.), разрешенной для системного применения. Группу сравнения (группа II) составили 88 пациентов (группа 2), которым в стандартном порядке устанавливали спейсер из аналогичного костного цемента с добавлением 5 мас.% ванкомицина (2 г. на 40 г цемента), максимальное количество – 4 г., что является максимальной суточной дозой, разрешенной для системного применения. Кроме того, пациенты

с ППИ, обусловленной микробными ассоциациями, были выделены в подгруппы полимикробной ППИ I (n=13) и II (n=43).

Для характеристики сформированных групп пациентов учитывали пол, возраст, сопутствующую патологию, анемию и гипопроотеинемию при поступлении в стационар, индекс массы тела, объем костных дефектов, время существования инфекции, saniрующие операции в анамнезе, участие в этиологии ППИ микробных ассоциаций, Gr(-) бактерий и MRS-штаммов.

Клинико-экономическое исследование включало расчет показателя «стоимости болезни», который не учитывает эффективность лечения, а также анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом коэффициента CER (cost-effectiveness ratio).

Расчет фактической «стоимости болезни» выполняли по формуле:

$C = (COI1 + COI2 + COI3... + COIn) / N$, где C – средний показатель стоимости болезни; COI 1, 2, 3...n – показатель стоимости у 1-го, 2-го, 3-го, ..., n-го пациента; N – число пациентов, принятых в расчет. Учитывали прямые медицинские и немедицинские затраты (DC – Direct Cost) на медикаменты, расходные материалы, препараты крови, оперативное пособие, а также фактические немедицинские затраты на пребывание пациента в стационаре, включая стоимость предоставления палаты.

При проведении анализа эффективности затрат в качестве наиболее адекватного показателя клинической эффективности выполненного комплексного лечения было выбрано достижение клинического ответа, а именно, купирование инфекционного процесса к моменту поступления пациента в стационар для второго этапа ревизионного эндопротезирования: отрицательный результат при бактериологическом исследовании аспирата и отсутствие клинических общих (лихорадка, лейкоцитоз, повышение СРБ) и местных (локальная гипертермия и гиперемия, свищевой ход) признаков инфекционного процесса. Расчет эффективности затрат проводили по формуле:

$CER = (DC)/Ef$, где CER — соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые для лечения 1 больного), DC — прямые затраты, Ef — эффективность лечения (вероятность купирования инфекции = относительное количество вылеченных больных/100).

Для сбора данных и полученных результатов проведенного анализа применяли систему MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США). Проведение теста Холмогорова-Смирнова показал, что анализируемые выборки не подчиняются закону нормального распределения. В качестве меры центральной тенденции количественных признаков использовали медиану (Me), в качестве мер рассеяния – нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили (Me, 25–75% IQR), сопоставление количественных признаков между группами сравнения проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, частотных характеристик – для оценки влияния факторов на зависимую переменную проводили с помощью непараметрических методов – χ^2 . Различия показателей между группами принимали за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Существенных различий по половозрастному составу и сопутствующей патологии между группами исследования не выявлено. У пациентов обеих групп чаще всего встречалась патология ЖКТ, доля которой в структуре сопутствующей патологии составила более 80% пациентов, более чем у 40% пациентов встречалась патология сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то, что сахарный диабет, ревматоидный артрит и системную красную волчанку относят к факторам риска развития ППИ, в нашей выборке диабет встречался у 9,1 и 13,8% пациентов, а системные заболевания у 6,1 и 3,2% в группах I и II, соответственно. Доля пациентов с анемией при поступлении была значимо больше в группе I ($p < 0,05$). Кроме того, в 23,8% случаев в группе I и 17,1% – в группе II при поступлении пациентов диагностировали гипопроотеинемию.

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, медиана времени существования инфекции в группе пациентов со спейсером, импрегнированным фосфомицином, более чем в 2 раза превышала данный показатель в группе сравнения - 44 (IQR 4-124) и 20 (IQR 4-78) мес, соответственно. Около трети пациентов в обеих группах перенесли ранее saniрующие операции по поводу инфекционного процесса в области оперированного сустава.

Выраженные дефекты вертлужной впадины IIIA–IIIB по Paprosky W.G. также в 2 раза чаще встречались в группе I (21,7 и 11,4%), однако, различия были статистически незначимыми. В обеих группах использовали сопоставимое количество костного цемента. Кроме того, у пациентов, которым ставили импрегнированный фосфомицином спейсер, значимо чаще ($p < 0,05$) причиной ППИ были метициллинорезистентные штаммы стафилококков, в целом, и MRSA, в частности. При этом частота случаев ППИ, обусловленной микробными ассоциациями, в том числе с участием грамотрицательных бактерий, была сопоставима в группах сравнения.

Средняя «стоимость болезни» в группе I составила 139 463 руб. (IQR 73 683 – 214 123), в группе II – 150 962 руб. (IQR 124 776 – 201 022) ($p > 0,05$). Существенных различий в финансовых затратах по различным категориям не установлено, к примеру, в среднем на антибиотики было потрачено 13 884 руб. (IQR 9 007– 23 822) при лечении пациента группы I и 15 668 руб. (IQR 11 472 –24 541) – группы II (таб. 1). При этом доля финансовых средств на антибактериальные препараты в группах I и II, соответственно, составила 38,1,7 и 29,3% от затрат на медикаменты.

Таблица 1

Величина основных затрат стационара на купирование инфекционного процесса при ППИ после ЭП ТБ в зависимости от антибиотика, используемого для импрегнации спейсера

Категории затрат	Руб., Ме (25–75% IQR)	
	Группа I	Группа II
«Стоимость болезни»	139 463 (73 683 – 214 123)	150 962 (124 776 – 201 022)
Оперативное пособие и расходные материалы для операции	42 815 (22 621 – 65 736)	46 345 (38 306 – 61 714)
Медикаменты, кроме АБ	22 502 (2 978 – 38 774)	37 690 (18 117 – 46 998)
Антибиотики	13 884 (9 007– 23 822)	15 668 (11 472 –24 541)
Затраты на пребывание ОРИТ	7 113 (3 758 – 10 920)	7 699 (6 364 – 10 252)
Прочие медицинские услуги, включая предоставление койко-дня в палате	53 149 (32 489 – 74 769)	43 560 (28 542 – 53 952)

Купировать инфекционный процесс ко второму этапу лечения удалось у 78,3% пациентов (рис.1), которым был установлен спейсер из костного цемента, импрегнированного фосфомицином, и у 72,7% пациентов группы сравнения ($p > 0,05$). Расчет коэффициента CER показал, что затраты на лечение одного пациента с ППИ тазобедренного сустава при импрегнации спейсера фосфомицином были ниже и составили 178 114 руб., в сравнении с применением ванкомицина – 207 651 руб. В случае лечения пациентов с ППИ, обусловленной микробными ассоциациями, успех был достигнут только в 68,9% случаях (20 из 59) при импрегнации спейсера ванкомицином, в группе с применением фосфомицина полимикробную инфекцию купировали в 80% случаев (4 из 5). Это привело к увеличению разницы затрат на единицу эффективности в зависимости от антибиотика для импрегнации спейсера: CER для группы I составил 215 030 руб., для группы II – 254 960 руб.

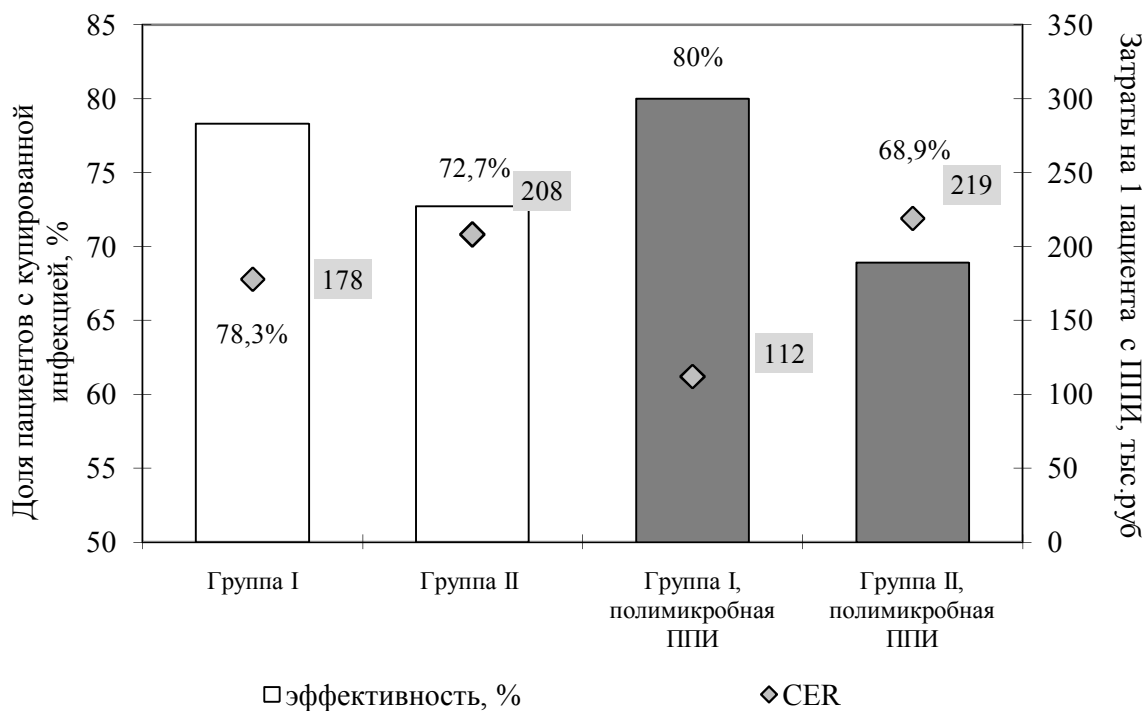


Рис. 1. Показатели клинико-экономической эффективности в зависимости от применения фосфомицина (группа I) и ванкомицина (группа II) для локальной антимикробной терапии

Примечание: Эффективность – доля пациентов с купированным инфекционным процессом на момент полупления для ревизионного эндопротезирования

CER – коэффициент, отражающий соотношение «затраты/эффективность»

Обсуждение. В 21 веке перипротезная инфекция является наиболее тяжелым осложнением, связанным с эндопротезированием, как для самих пациентов, так и для хирургов, медицинских учреждений и системы здравоохранения в целом. В истинное экономическое бремя ППИ в настоящее время неизвестно, в мировой научной литературе имеется очень мало опубликованных исследований, касающихся этого вопроса [1]. Отечественными исследователями данный вопрос вообще не рассматривался, несмотря на то, что во всех областях медицины методы оценки клинико-экономической эффективности позволяют провести сравнительную оценку результатов и затрат при использовании различных методов лечения, эффективность которых различна, а результаты измеряются в одних и тех же единицах [8]. В данной работе предпринята попытка оценить не только клиническую эффективность предлагаемой методики, но и ее влияние на экономическую составляющую лечения.

В исследуемой когорте пациентов удалось купировать инфекционный процесс в 73,9% случаев, что согласуется с результатами большинства исследователей, которые отмечают высокую клиническую эффективность использования цемента с антибиотиком при лечении перипротезной инфекции [9]. На сегодняшний день очевидным фактом являются значительные финансовые затраты, которые в случае развития у пациента перипротезной инфекции несет как система здравоохранения, так и экономика в целом. В Австралии затраты на лечение одного пациента составляют 34800 австралийских долларов [10], в США объем затрат расходы на борьбу с перипротезной инфекцией (ППИ) составили в 2009 г. \$566 млн., а к 2020 г. их рост прогнозируют до \$1,620 млрд. [1]. В отечественных научных публикациях до настоящего времени отсутствуют работы, посвященные экономическим аспектам перипротезной инфекции.

Наше исследование показало, что в среднем прямые затраты медицинского учреждения только на выполнение saniрующего этапа пациенту с ППИ тазобедренного сустава не зависели от антибиотика используемого в составе костного цемента и составили 139-150 тыс.

рублей. При этом в структуре финансовых затрат преобладали затраты на непосредственно оперативное пособие и на прочие медицинские услуги (инструментальные и лабораторные методы исследования, консультации специалистов, расходные материалы и предметы медицинского назначения при пребывании пациента в отделении, предоставление койко-дня), а затраты непосредственно на фармакологические препараты, включая антибактериальные препараты, составили 26,1 и 36,4%, соответственно в группах I и II (рис. 2).

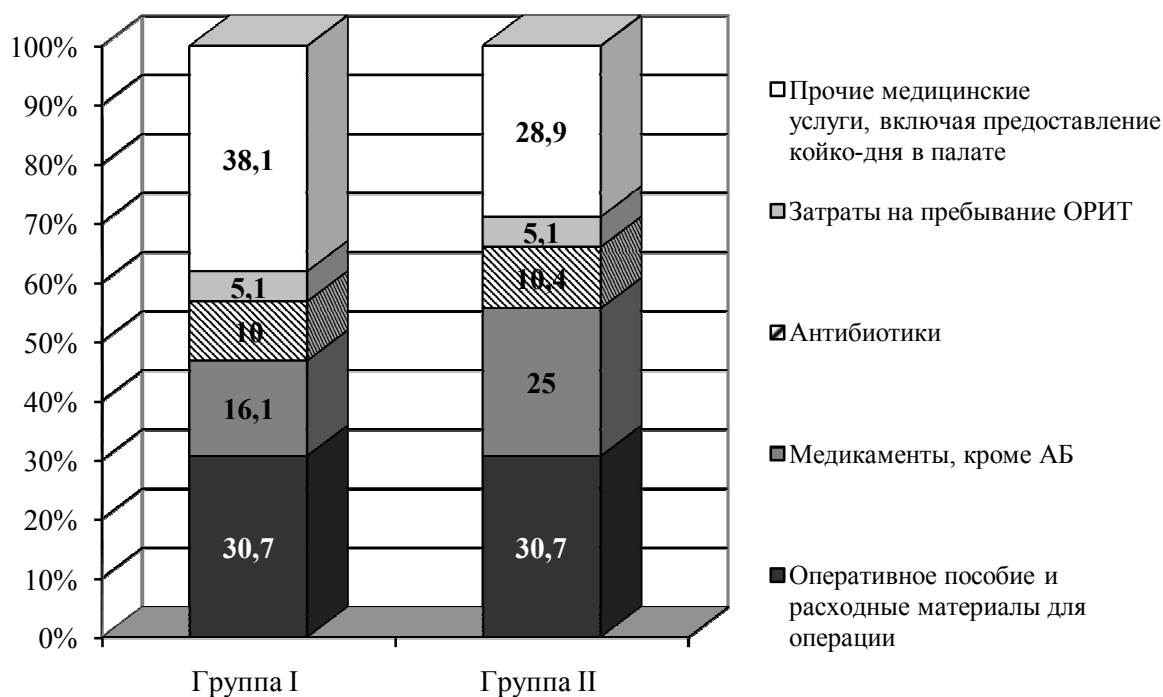


Рис. 2. Структура финансовых затрат на saniрующем этапе лечения пациентов с ППИ тазобедренного сустава

Нам не удалось найти работ, посвященных сравнительной клинико-экономической оценке той или иной методики в комплексном лечении пациентов с перипротезной инфекцией. Зарубежные исследователи в своих работах, как правило, исследуют возможность снижения затрат при предотвращении развития перипротезной инфекции или финансовый ущерб, который несут медицинские учреждения или система здравоохранения в целом при лечении пациентов данного профиля. Так в проспективном исследовании, включавшем 2518 пациентов после тотального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава с применением импрегнированного антибиотиком цемента, показано снижение риска перипротезной инфекции на 57% ($p=0,001$). Авторы установили, что в результате суммарная экономия, связанная с использованием антибиотикосодержащего цемента составила € 1 123 846 (€ 992 на одного пациента): € 440 412 после тотального эндопротезирования коленного сустава (€ 801 на одного пациента) и € 686 644 после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (€ 2 672 на одного пациента) [11]. В другом аналогичном исследовании показали, что в зависимости от типа антибиотика добавляемого в цемент, стоимость случая предотвращенной перипротезной инфекции коленного сустава колеблется от 2 112 до 112 606 долларов США. [12]. Надо отметить, что для профилактики ППИ при первичном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов цементы на основе ПММА, содержащие низкие дозы антибиотиков, в европейских странах применяют в течение многих лет [13]. Однако в США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов до настоящего времени не одобрило применение цементов с антибиотиком при первичном эндопротезировании [13]. По-видимому, это связано с тем, что многолетнее широкое применение

гентамицина в малых дозах в составе костного цемента для профилактики ППИ приводит к росту штаммов, резистентных к данному антибиотику. Ранее нами было показано, что порядка 70% штаммов метициллинорезистентных стафилококков, а также 2 и 17,6% изолятов MSSA и MSSE, соответственно, выделенных от пациентов с перипротезной инфекцией, резистентны к гентамицину [6], что делает его локальное применение в виде монотерапии при лечении и последующем ревизионном эндопротезировании неэффективным.

Сравнительная характеристика исследуемых групп показала, что в группе I в сравнении с группой II значимо чаще встречались пациенты с анемией при поступлении ($p < 0,05$) и этиология ППИ была обусловлена метициллинорезистентными штаммами стафилококков ($p < 0,05$). Кроме того, в данной группе несколько чаще диагностировали выраженные дефекты костей, формирующих тазобедренный сустав, что в целом давало более неблагоприятный прогноз и предполагало более высокий риск неудачи. Однако, к моменту выполнения второго этапа лечения частота развития рецидивов при импрегнации спейсера фосфомицином была ниже, чем при использовании ванкомицина (21,7 vs 27,3%). При этом, казалось бы, небольшие различия в эффективности (5,6%) привели к снижению коэффициента CER, что значит уменьшение затрат на 1-го пациента с купированной инфекцией, на 30 тыс. рублей при применении фосфомицина для импрегнации спейсера.

По мнению большинства исследователей одним из важнейших факторов, значимо ухудшающих результаты лечения и увеличивающих его стоимость, является полимикробная этиология инфекции [14]. В связи с этим нами был выполнен субанализ клинико-экономической эффективности у пациентов ППИ, обусловленной микробными ассоциациями. Показатель клинической эффективности санирующего этапа у пациентов с полимикробной ППИ при импрегнации спейсера фосфомицином и ванкомицином составил соответственно 80 и 68,9%, что при вело к еще большему уменьшению затрат на 1-го пациента с купированной инфекцией (на 107 тыс. рублей) при применении фосфомицина. Несмотря на малое количество пациентов, которым был установлен спейсер с фосфомицином, опираясь на ранее полученные данные о высокой активности к основным возбудителям перипротезной инфекции, длительной антибактериальной активности образцов костного цемента в экспериментах *in vitro* [6], можно предположить, что локальное применение данного антибиотика в составе комплексного лечения ППИ не приводит к снижению его эффективности у этой сложной категории пациентов.

Безусловно, на течение перипротезной инфекции и результаты ее лечения оказывают влияние многочисленные факторы, причем не только со стороны пациента (состояние иммунной системы, сопутствующая патология, возраст и т.д.) и со стороны возбудителя (вид и устойчивость к антибиотикам и факторам иммунной системы), но также со стороны системы здравоохранения. К сожалению, несвоевременная диагностика ППИ, и запоздалое оказание квалифицированной медицинской помощи приводят к длительному периоду существования инфекции с момента ее манифестации до санирующей операции, что значительно ухудшает результаты лечения и приводит к необходимости выполнения многократных операций. Все это существенно отягощает состояние пациента в целом и вовлекает в процесс большой объем тканей, окружающих инфицированный эндопротез. В нашем исследовании средний срок существования ППИ от момента манифестации составил 44 (25–75% IQR 4–124) и 20 мес. (25–75% IQR 4–78) в группах I и II, соответственно. При этом каждый третий пациент в обеих группах на момент включения в исследование уже перенес санирующие операции. Однако, как показывают результаты данного исследования выполнение адекватной санации очага инфекции с удалением инфицированных конструкций на фоне рационально подобранной комбинированной системной и локальной антибактериальной терапии, позволяет повысить эффективность лечения и снизить финансовые затраты на лечение перипротезной инфекции. Дальнейшее проведение клинико-экономических исследований и поиск оптимальных по эффективности, безопасности и финансовым затратам методов лечения ППИ, позволит сформулировать научно обоснованные клинические рекомендации и медико-экономические стандарты оказания помощи профильным пациентам, что даст возможность рационально планировать и рас-

пределять финансовые средства для лечения данной категории больных не только в рамках отдельных лечебных центров, но и в масштабах всей системы здравоохранения.

Выводы:

1. Применение фосфомицина для импрегнации цементных спейсеров в комплексном лечении пациентов со стафилококковой ППИ тазобедренного сустава показало несколько большую клиническую эффективность в сравнении с ванкомицином.
2. Затраты на антибактериальные препараты для системной и локальной терапии составляют 10% от общих затрат на санирующий этап лечения ППИ.
3. С точки зрения эффективности затрат применение фосфомицина в составе цементного спейсера для лечения ППИ ТБС является предпочтительным в сравнении с использованием ванкомицина, в особенности при полимикробной этиологии инфекции.
4. Необходимо проведение дальнейших исследований, которые давали бы реальное представление о затратах, налагаемых на отечественную систему здравоохранения при лечении пациентов с перипротезной инфекцией, и позволяли проводить актуальную и корректную медико-экономическую оценку при сравнении различных методов лечения данной патологии.

Литература:

1. Kurtz S.M., Lau E., Watson H., Schmier J.K., Javad D. Economic Burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J. Arthroplasty*. 2012. V. 27. №8. P. 61-65.
2. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Тотоев З.А., Лю Б., Билык С.С. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2014. № 2. С. 5–13.
3. Винклер Т., Трампуш Т. А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016. № 1. С. 33 –45.
4. Ахтямов И.Ф., Куропаткин Г.В., Гатина Э.Б. Кильметов Т.А., Еремин И.К., Курмангалиев Е.Д. Костный цемент и локальная антибиотикотерапия в гнойной хирургии. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2014. № 3. С. 81–87.
5. Кильметов Т.А. Ахтямов И.Ф., Гальмутдинов И.Ш., Гатина Э.Б., Еремин И.К., Алиев Э.И., Исмаилов Х.Г. Локальная антибиотикотерапия при инфекции области эндопротеза сустава. *Казанский медицинский журнал*. 2014. № 3. С. 405–411.
6. Божкова С.А., Полякова Е.М., Афанасьев А.В., Лабутин Д.В., Ваганов Г.В., Юдин В.Е. Фосфомицин - возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016. Т. 18. № 2. С. 104-112.
7. Конев В.А., Божкова С.А., Нетьлько Г.И., Афанасьев А.В., Румакин В.П., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Парфеев Д.Г. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита. *Травматология и ортопедия России*. 2016. № 2 (80). С. 43-56.
8. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А., Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012. Том 5. №4. С. 3-8.
9. Материалы международной согласительной конференции по перипротезной инфекции. Перевод с английского под общей редакцией Р.М. Тихилова. СПб.: РНИИТО им. Р.Р. Вредена; 2014. 355 с.
10. Peel T.N., Cheng A.C., Lorenzo Y.P., Kong D.C.M., Buising K.L., P.F.M. Choong Factors influencing the cost of prosthetic joint infection treatment *Journal of Hospital Infection*. *Journal of Hospital Infection*. 2013. V.85. №3. P. 213-219
11. Sanz-Ruiz P., Matas-Diez J.A., Sanchez-Somolinos M., Villanueva-Martinez M., Vaquero-Martín J. Is the Commercial Antibiotic-Loaded Bone Cement Useful in Prophylactic and Cost Saving After Knee and Hip Joint Arthroplasty? The Transatlantic Paradox. *J Arthroplasty*. 2016. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.012.

12. Gutowski C.J., Zmistowski B.M., Clyde C.T., Parvizi J. The economics of using prophylactic antibiotic-loaded bone cement in total knee replacement. *Bone Joint J.* 2014. V. 96. №1. P. 65-69.
13. Hansen E.N., Adeli B., Kenyon R., Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *J Arthroplasty.* 2014; V. 29. №6. P. 1123-1127.
14. Tikhilov R., Bozhkova S., Denisov A., Labutin D.V, Shubnyakov I., Razorenov V., Artyukh V., Klitsenko O. Risk factors and a prognostic model of hip periprosthetic infection recurrence after surgical treatment using articulating and non-articulating spacers. *International Orthopaedics.* 2016. V.40. P. 1381–1387

References:

1. Kurtz, S.M., Lau E., Watson H., Schmier J.K., Javad D. Economic Burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J. Arthroplasty.* 2012. V. 27. No8. P. 61-65.
2. *Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., Kovalenko A.N., Totoev Z.A., Lyu B., Bilyk S.S.* The structure of early revisions after hip replacement. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2014. No 2. P. 5–13.
3. *Vinkler T., Trampush T. A., Renc N., Perka K., Bozhkova S.A.* Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2016. No 1. P. 33 –45 (in Russian).
4. *Ahtjamov I.F., Kuropatkin G.V., Gatina Je.B. Kil'metov T.A., Eremin I.K., Kurmangaliev E.D. .* Bone cement and local antibiotic therapy in purulent surgery. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova.* 2014. No 3. P. 81–87 (in Russian).
5. *Kil'metov, T.A. Ahtjamov I.F., Gal'mutdinov I.Sh., Gatina E.H.B., Eryomin I.K., Aliev E.H.I., Ismailov H.G.* Local antibiotic therapy in infection of artificial joints. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2014. No 3. P. 405–411 (in Russian).
6. *Bozhkova S.A., Poljakova E.M., Afanas'ev A.V., Labutin D.V., Vaganov G.V., Judin V.E.* Potential for the Use of Fosfomycin in the Topical Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2016. V. 18. No 2. P. 104-112 (in Russian).
7. *Konev V.A., Bozhkova S.A., Netyl'ko G.I., Afanas'ev A.V., Rumakin V.P., Poljakova E.M., Rukina A.N., Parfeev D.G.* Results of the fosfomycin application for the impregnation of bone replacement materials in the treatment of chronic osteomyelitis. *Travmatologiya i ortopediya Rossii.* 2016. No 2 (80). P. 43-56 (in Russian).
8. Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Metelkin I.A., Methodology of cost-effectiveness analysis in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics.* 2012. V. 5. No 4. P. 3-8.
9. Proceedings of the International Consensus Conference on periprosthetic infection. Translation from English, edited by R.M. Tikhilova. Saint-Petersburg.: Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics. 2014. p. 355 (in Russian).
10. Peel T.N., Cheng A.C., Lorenzo Y.P., Kong D.C.M., Buising K.L., P.F.M. Choong Factors influencing the cost of prosthetic joint infection treatment *Journal of Hospital Infection.* *Journal of Hospital Infection.* 2013. V.85. No3. P. 213-219.
11. Sanz-Ruiz P, Matas-Diez J.A, Sanchez-Somolinos M, Villanueva-Martinez M, Vaquero-Martín J. Is the Commercial Antibiotic-Loaded Bone Cement Useful in Prophylactic and Cost Saving After Knee and Hip Joint Arthroplasty? The Transatlantic Paradox. *J Arthroplasty.* 2016. doi: 10.1016/j.arth.2016.11.012.
12. Gutowski C.J., Zmistowski B.M., Clyde C.T., Parvizi J. The economics of using prophylactic antibiotic-loaded bone cement in total knee replacement. *Bone Joint J.* 2014. V. 96. No1. P. 65-69.
13. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine use of antibiotic laden bone cement for primary total knee arthroplasty: impact on infecting microbial patterns and resistance profiles. *J. Arthroplasty.* 2014; V. 29. No6. P. 1123-1127.
14. Tikhilov R., Bozhkova S., Denisov A., Labutin D.V, Shubnyakov I., Razorenov V. , Artyukh V., Klitsenko O. Risk factors and a prognostic model of hip periprosthetic infection recurrence after surgical treatment using articulating and non-articulating spacers. *International Orthopaedics.* 2016. V.40. P. 1381–1387.