

## Обзор клинических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и лечению спондилитов у взрослых

Карпов И.А., Горбич Ю.Л., Соловей Н.В., Разницына О.Т.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Игорь Александрович Карпов  
Эл. почта: igorkarpov57@mail.ru

Ключевые слова: остеомиелит позвоночника, спондилит, спондилитозит, антибактериальная терапия.

Спондилит является распространенным заболеванием в клинической практике, которое при поздней диагностике и неадекватной тактике ведения пациента может сопровождаться риском неблагоприятного исхода и тяжёлых инвалидирующих последствий. В данной публикации представлен обзор современных клинических рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и лечению спондилитов у взрослых.

## A review of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines on the diagnosis and treatment of spondylitis in adults

Karpov I.A., Gorbich Yu.L., Solovey N.V., Raznitsyna O.T.

Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

Contacts:

Igor A. Karpov  
E-mail: igorkarpov57@mail.ru

Key words: vertebral osteomyelitis, spondylitis, spondylodiscitis, antibacterial therapy.

Spondylitis is a common disease in general clinical practice, which can be associated with a serious risk of adverse outcomes and severe disabling effects in case of late diagnosis and inadequate management of the patient. This article provides an overview of the current clinical guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) on the diagnosis and treatment of spondylitis in adults.

Спондилит у взрослых чаще всего является результатом гематогенного заноса микроорганизмов из дистального очага в примыкающее пространство позвоночного диска, так как сам диск является аваскулярным [1, 2]. Постановка диагноза часто запаздывает на несколько месяцев, а заболевание вначале лечится как дегенеративный процесс [3, 4]. Спондилит обычно диагностируется на фоне упорной боли в спине, резистентной к консервативным методам лечения, и повышенных маркеров воспаления, сопровождающихся или не сопровождающихся лихорадкой. Обзорная рентгенография позвоночника не обладает достаточной чувствительностью для ранней диагностики спондилита. Часто для подтверждения диагноза требуется магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника. За исключением пациентов с сепсисом или пациентов с неврологическим дефицитом, назначение эмпирической антибактериальной терапии должно быть, по возможности, отложено пока диагноз не будет подтвержден микробиологически. Аспирация (биопсия) пространства диска или образца замыкательной пластинки позвонка, осуществляемая под визуальным контролем или интраоперационно, взятая на микробиологическое и патоморфологическое исследование, часто подтверждает микробиологический или патоморфологический диагноз спондилита [5].

Спондилит чаще вызывается одним возбудителем, в основном, золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*) [6-8]. Сопутствующее наличие инфекции кровотока, вызванной *S. aureus*, не позднее, чем за 3 месяца, и соответствующие изменения на МРТ позвоночника исключают необходимость аспирации из пространства позвоночного диска у большинства пациентов [1, 9, 10]. Этиотропная терапия должна основываться на результатах бактериологического исследования и подтвержденной *in vitro* чувствительности к антимикробным препаратам. Большинство пациентов получают 6-недельный курс антибиотиков, но некоторым также может потребоваться хирургическое вмешательство и/или стабилизация позвоночника во время или после антибактериальной терапии [7, 11-13]. Показания для хирургического лечения могут включать: развитие неврологических нарушений или симптомов компрессии спинного мозга и очевидное прогрессирование или рецидив процесса, несмотря на адекватно проводимую антибактериальную терапию [6]. Большинство пациентов требуют наблюдения за клинической симптоматикой и мониторингования лабораторных параметров, таких как С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [14]. Повторные визуализационные исследования должны резервироваться для тяжелых пациентов, не демонстрирующих клинического и лабораторного улучшения [15, 16].

Карпов И.А. и соавт.

Рекомендации IDSA по диагностике и лечению спондилитов

Приведенный ниже перевод рекомендаций Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) предназначен для оптимизации диагностики и ведения пациентов со спондилитом. Группа экспертов в данном руководстве следовала методу, использованному в разработке других руководств IDSA, который включал в себя систематическую оценку силы рекомендаций и качество доказательности, используя систему GRADE (система оценки, разработки и изучения рекомендаций) (таблица 1) [17-20]. Подробное описание методов, исходных предпосылок и обобщения данных, которые поддерживают каждую рекомендацию, можно найти в сети Интернет в полном тексте соответствующих руководств.

Частота заболеваемости спондилитом различается по странам, среди возрастных групп изучаемой популяции и в зависимости от того, включены ли в анализ эндемичные инфекции. В одном исследовании из Франции общая частота спондилита

составила 2,4 на 100 тыс. Частота заболеваемости возрастала с увеличением возраста, достигая 6,5 на 100 тыс. среди пациентов в возрасте 50-70 лет [21]. Несмотря на то, что спондилит является редким заболеванием, это самая частая форма гематогенного остеомиелита среди пациентов старше 50 лет, представляющая 3-5% всех случаев остеомиелита [8]. Увеличение частоты встречаемости спондилита объясняется увеличением пациентов из групп риска: потребителей инъекционных наркотиков, лиц, нуждающихся в гемодиализе, и иммунокомпрометированных пациентов.

Диагноз спондилита может быть сложен и требует применения множества стратегий, включающих серологические, рентгенологические и микробиологические диагностические исследования. В контексте данного руководства термин «аспирационная биопсия под визуальным контролем» подразумевает игольную аспирацию, обычно из пространства

Таблица 1. Сила рекомендаций и качество доказательности

Сила рекомендации и качество доказательности	Понятность соотношения между желательными и нежелательными эффектами	Методологическое качество поддерживаемого доказательства (примеры)	Заключение
Сильная рекомендация, высокое качество доказательности	Желательные эффекты очевидно перевешивают нежелательные, или наоборот	Обоснованная достоверность при правильно выполненном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) или исключительно убедительная доказательность при объективных наблюдениях	Рекомендация может применяться у большинства пациентов в большинстве случаев. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке эффекта.
Сильная рекомендация, умеренное качество доказательности	Желательные эффекты очевидно перевешивают нежелательные, или наоборот	Доказательность при РКИ с важными ограничениями (противоречивые результаты, не прямые или незначимые методологические погрешности) или исключительно сильная доказательность при объективных наблюдениях	Рекомендация может применяться у большинства пациентов в большинстве случаев. Дальнейшее исследование (при его проведении), возможно, значительно повлияет на нашу уверенность в оценке эффекта и, возможно, изменит оценку.
Сильная рекомендация, низкое качество доказательности	Желательные эффекты очевидно перевешивают нежелательные, или наоборот	Доказательность для хотя бы 1 критического исхода из наблюдений, РКИ с серьезными погрешностями или не прямой доказательностью	Рекомендация может измениться, когда более достоверное доказательство станет доступным. Дальнейшее исследование (при его проведении), возможно, значительно повлияет на нашу уверенность в оценке эффекта и, возможно, изменит оценку.
Сильная рекомендация, очень низкое качество доказательности (очень редко применима)	Желательные эффекты очевидно перевешивают нежелательные, или наоборот	Доказательство для как минимум 1 важного исхода из несистематических клинических наблюдений или очень не прямое доказательство	Рекомендация может измениться, когда более достоверное доказательство станет доступным; любая оценка эффекта как минимум для 1 критического исхода очень неясна.
Слабая рекомендация, высокое качество доказательности	Желательные эффекты соизмеримы нежелательным	Достоверная доказательность при правильно выполненном РКИ или исключительно сильная доказательность из объективных наблюдений	Оптимальное действие может отличаться в зависимости от условий, или от самих пациентов, или от общественных ценностей. Дальнейшее исследование вряд ли изменит нашу уверенность в оценке эффекта.
Слабая рекомендация, умеренное качество доказательности	Желательные эффекты соизмеримы нежелательным	Доказательность на основе РКИ с важными ограничениями (противоречивые результаты, не прямые или неточные методологические погрешности) или исключительно сильная доказательность при объективных наблюдениях	Альтернативные подходы, возможно, будут лучшим выбором для некоторых пациентов в некоторых обстоятельствах. Дальнейшее исследование (при его проведении), возможно, значительно повлияет на нашу уверенность в оценке эффекта и, возможно, изменит оценку.
Слабая рекомендация, низкое качество доказательности	Сомнительный прогноз в отношении желательных эффектов, вреда и осложнений; желательные эффекты, вред и осложнения могут быть соизмеримы	Доказательство как минимум для 1 критического исхода при наблюдательных исследованиях или при РКИ с серьезными погрешностями или не прямой доказательностью	Альтернативные подходы также могут быть целесообразны. Дальнейшее исследование с большой вероятностью повлияет на нашу уверенность в оценке эффекта и, возможно, изменит оценку.
Слабая рекомендация, очень низкое качество доказательности	Большая неясность прогноза в отношении желательных эффектов, вреда и осложнений; желательные эффекты могут быть или могут не быть соизмеримы нежелательным	Доказательство как минимум для 1 критического исхода при несистематических клинических наблюдениях или очень не прямое доказательство	Другие подходы могут быть целесообразны в равной мере. Любая оценка эффекта как минимум для 1 критического исхода очень недостоверна.

диска, выполненную под контролем компьютерной томографии (КТ) или флюороскопическом контроле. Аспирационная биопсия обычно включает 2 образца: аспирационную жидкость и образец ткани. Ведение спондилита требует пролонгированного курса внутривенной и/или пероральной антимикробной терапии, а также хирургической обработки почти у 50% пациентов [6]. Множество вопросов относительно оптимальной диагностической стратегии и ведения пациентов со спондилитом продолжают оставаться нерешенными. Первой целью данного руководства является обеспечить основанные на доказательной медицине рекомендации, или, если это не возможно, предложить согласительные утверждения, которые адресованы к текущим противоречиям в диагностике и ведении пациентов со спондилитом. Всестороннее рассмотрение патофизиологии спондилита не входит в рамки данного руководства. Заинтересованные читатели могут обратиться к избранным ссылкам [1, 22, 23]. В контексте руководства будут использоваться следующие термины: бактериальный спондилит, бруцеллезный спондилит, грибковый спондилит или микобактериальный спондилит, с определением бактериального спондилита как инфекции, вызванной обычными бактериальными возбудителями (например, стафилококками, аэробными грамотрицательными бактериями, стрептококками и анаэробами). Другие термины очевидны. Во многих случаях группа экспертов создавала рекомендации, основываясь только на мнении экспертов, отдавая отчет в том, что количество доказательных данных, способных поддержать определенную рекомендацию, ограничено. Экспертная группа признает, что существуют разнообразные подходы, которые могут иметь эквивалентную эффективность в отношении ведения спондилита. Как бы то ни было, основное преимущество предлагаемой стратегии – это тесное сотрудничество между всеми задействованными специалистами, терапевтами и хирургами (например, хирургами-ортопедами, рентгенологами, нейрохирургами, инфекционистами, специалистами по боли). Предполагается, что соблюдение данного руководства может помочь снизить заболеваемость, смертность и расходы, связанные с ведением пациентов со спондилитом. Экспертная группа признает, что не все медицинские учреждения имеют необходимые ресурсы для внедрения всех рекомендаций данного руководства. Может потребоваться адаптация рекомендаций. Согласно решению группы экспертов, в данном руководстве не рассматриваются вопросы спинальной инфекции, ассоциированной с имплантатами, ятрогенных инфекций, эпидуральные абсцессы без ассоциации со спондилитом. Ведение этих случаев может отличаться от ведения пациентов со спондилитом. Данные темы могут быть рассмотрены в будущих руководствах.

Экспертная группа в текущем руководстве рассмотрела следующие 13 вопросов:

1. Когда следует предполагать диагноз спондилита?
2. Какова правильная клиническая оценка пациентов с подозрением на спондилит?
3. Когда у пациентов со спондилитом следует проводить биопсию под визуальным контролем или применять дополнительное обследование?
4. На сколько стоит задерживать проведение антимикробной терапии у пациентов с подозрением на спондилит до взятия аспирационной биопсии под визуальным контролем?
5. Когда у пациентов с подозрением на спондилит правильно брать посевы на грибы, микобактерии или бруцеллы, или

проводить дальнейшие специальные исследования после проведения аспирационной биопсии под визуальным контролем?

6. Когда следует отправлять образцы на патоморфологическое исследование после аспирационной биопсии под визуальным контролем у пациентов с подозрением на спондилит?

7. Какой следующий шаг является оптимальным в отношении пациентов с неинформативной аспирационной биопсией под визуальным контролем и подозрением на спондилит?

8. Когда у пациентов с подозрением на спондилит должна быть начата эмпирическая антибактериальная терапия?

9. Какова оптимальная продолжительность антибактериальной терапии у пациентов со спондилитом?

10. Что является показаниями для хирургического вмешательства у пациентов со спондилитом?

11. Как можно определить неэффективность терапии у пациентов со спондилитом?

12. Какова роль маркеров системного воспаления и МРТ в последующем наблюдении за пациентами со спондилитом?

13. Какова должна быть тактика у пациентов со спондилитом и подозреваемой неэффективностью лечения?

Методология создания данного руководства может быть подробно изучена в полном варианте документа [24].

## Клиническая диагностика спондилита

### 1. Когда следует предполагать спондилит?

#### Рекомендации

Необходимо исключать спондилит у пациента с вновь появившейся или усилившейся болью в области шеи или спины, сопровождающейся лихорадкой (сильная, низкое).

Необходимо исключать спондилит у пациента с вновь появившейся или усилившейся болью в области шеи или спины, сопровождающейся повышением СОЭ или уровня СРБ (сильная, низкое).

Необходимо исключать спондилит у пациента с вновь появившейся или усилившейся болью в области шеи или спины на фоне сепсиса или инфекционного эндокардита (сильная, низкое).

Возможно включать в диагностический поиск спондилит у пациента с лихорадкой без/с болью в области спины и появлением новой неврологической симптоматики (слабая, низкое).

Возможно включать в диагностический поиск спондилит у пациента с вновь появившейся болью в области шеи или спины и наличием в ближайшем анамнезе эпизода инфекции кровотока, вызванной *S. aureus* (слабая, низкое).

#### Обоснование

В случае задержки с постановкой диагноза спондилита может развиваться повреждение спинного мозга или сепсис. Ввиду того, что идиопатическая боль в области шеи или спины является довольно частым явлением, постановка более редких диагнозов, таких как инфекционное поражение или злокачественные новообразование позвоночника обычно происходит с запозданием. В одном из исследований средняя длительность постановки диагноза спондилита составляла 2-4 месяца [25]. В другом исследовании у 34% из 101 пациента со спондилитом первоначально был установлен другой диагноз [26]. Диагноз также может быть затруднен у пациентов с параплегией [27]. Наибольший риск развития бактериального спондилита наблюдается у возрастных пациентов, иммунокомпрометированных лиц, потребителей инъекционных наркотиков, пациентов с установленными центральными катетерами или перенесших

инвазивные вмешательства в недавнем прошлом [28, 29]. В эндемичных районах следует учитывать возможность развития спондилитов, вызванных *Mycobacterium tuberculosis* и *Bruceella* spp. [30]. Спондилиты, вызванные *Mycobacterium avium* complex, следует исключать у ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих боль в области спины в период восстановления иммунитета после начала антиретровирусной терапии. Спондилит является наиболее вероятным диагнозом у пациентов с локализованной острой болью в области спины и лихорадкой. В этом случае инструментальные исследования позволяют подтвердить диагноз. В то же время, следует учитывать, что лихорадка наблюдается только у 45% пациентов с бактериальным спондилитом. Повышение температуры редко встречается при спондилитах, вызванных микобактериями, бруцеллами, грибами, а также может не выявляться у пациентов, принимающих анальгетики, имеющих жаропонижающий эффект [31-35]. У пациентов с невыраженной хронической болью в области спины, а также у пациентов с параплегией спондилит может быть пропущен вследствие наличия более частых причин для болей в области позвоночника. В типичных случаях боль локализуется в области вовлеченного в процесс межпозвоночного диска и усиливается при физической нагрузке или перкуссии в пораженной зоне. Боль может иррадиировать в живот, различные отделы ноги, мошонку, пах, промежность [36]. При осмотре чаще всего выявляются напряжение и спазм паравертебральных мышц и ограничение движений в позвоночнике. В исследовании, включавшем 253 пациента с бактериальным спондилитом, у 43% имелась симптоматика вовлечения в процесс паравертебральных или эпидуральных структур [6]. Возможно развитие компрессии спинного мозга (корешков спинного мозга) или менингита. Неврологическая симптоматика наиболее характерна для спондилита шейного или грудного отделов позвоночника.

Несмотря на отсутствие специфичности ускорение СОЭ или увеличение уровня СРБ у пациентов с болью в области спины имеет чувствительность от 94% до 100% [37, 38]. Данные маркеры воспаления чаще всего используются для исключения инфекционного поражения или злокачественного новообразования у пациентов с длительной болью в области спины. До 40% пациентов со спондилитом имеют нормальный уровень лейкоцитов в периферической крови [37]. Скрининг на множественную миелому путем электрофореза белков плазмы может быть необходим в случае неоднозначных результатов стандартного обследования, включающего биопсию под рентген- (КТ-, МРТ-) контролем.

Необходимо уточнять наличие боли в области спины и/или корешковой симптоматики у пациентов с инфекциями кровотока, вызванными *S. aureus*, в том числе в анамнезе в течение предшествующего года [1, 9, 10]. Необходимо проводить тщательный осмотр и перкуссии области позвоночника [37]. Пациентам с болями в области позвоночника и сопутствующей инфекцией кровотока, вызванной *S. aureus*, следует выполнить визуализационное исследование позвоночника с целью исключения спондилита или параспинального абсцесса.

## II. Что необходимо выполнить пациенту с подозреваемым спондилитом?

### Рекомендации

Тщательно осмотреть пациента и провести неврологическое обследование (сильная, низкое).

Выполнить 2-кратный посев крови (аэробы, анаэробы) и

определить СОЭ и уровень СРБ у всех пациентов с подозреваемым спондилитом (сильная, низкое).

Выполнить МРТ позвоночника (сильная, низкое).

В случае невозможности выполнения МРТ (установленный кардиостимулятор, кохлеарные импланты, клаустрофобия, отсутствие технической возможности) рекомендована комбинированная скintiграфия позвоночника и костей с галлием/<sup>99</sup>Tc, КТ или позитронно-эмиссионная томография позвоночника (слабая, низкое).

У пациентов с подострым спондилитом в районах, эндемичных по бруцеллезу – посев и серологическое исследование крови на *Bruceella* spp. (сильная, низкое).

Возможно выполнение посева крови на грибы при наличии подозрения на спондилит и факторов риска грибковой инфекции (эпидемиологические факторы риска, факторы риска со стороны пациента) (слабая, низкое).

Возможно выполнение туберкулиновой пробы или квантиферонового теста у пациентов с подострым течением заболевания и подозрением на туберкулезный спондилит (проживающих или прибывших из эндемичных районов, имеющих факторы риска) (слабая, низкое).

Консультация инфекциониста и нейрохирурга, если необходимо (слабая, низкое).

### Обоснование

У каждого пациента с предполагаемым спондилитом необходимо собрать анамнез и провести тщательный общий и неврологический осмотр, обращая внимание на потенциальные входные ворота инфекции для последующего гематогенного распространения. Необходимо уточнить наличие в анамнезе фактов приема антибактериальных препаратов, инвазивных вмешательств, эпизодов инфекций мочевых путей, инфекций кровотока, инфекций кожи и мягких тканей, употребления наркотиков. Общий и неврологический осмотр должны включать оценку моторной и сенсорной функции нервной системы, наличия нарушения функций тазовых органов, а также признаков и симптомов инфекционного эндокардита. Деструкция костной ткани позвонка на обзорной рентгенографии будет визуализироваться спустя 3-6 недель после начала клинической симптоматики. У пациента с предполагаемым спондилитом в первую очередь при наличии технической возможности необходимо выполнить МРТ позвоночника [39-41]. Чувствительность этого метода составляет 97%, специфичность – 93%, диагностическая точность – 94% [41, 42]. Невозможность дифференцировать границы межпозвоночного диска и прилежащего тела позвонка в T1-режиме в сочетании с усилением интенсивности сигнала от вовлеченного в процесс диска и тела позвонка в T2-режиме являются ключевыми признаками бактериального спондилита. При туберкулезном и бруцеллезном спондилите T1-режим является более информативным, чем T2-режим для визуализации воспалительных изменений тел позвонков [43]. Распространение воспалительного процесса за пределы позвоночного столба с формированием паравертебральных и эпидуральных абсцессов лучше всего визуализируется на МРТ с контрастированием гадолинием с диэтилентриаминпентацетатом (Gd-DTPA-MPT). Усиление сигнала при Gd-DTPA-MPT является первым признаком острого воспалительного процесса и используется для повышения специфичности метода [39]. МРТ позволяет дифференцировать спондилит с более часто встречающимися дегенеративными, травматическими или опухолевыми поражениями позвоночника. Повторную МРТ следует выполнять не ранее чем через 1-3 недели, если при пред-

дущем исследовании не было выявлено типичных признаков спондилита [44].

У пациентов с имплантированными устройствами или выраженной клаустрофобией, которым противопоказано выполнение МРТ, возможно использование комбинированной сцинтиграфии костей и позвоночника с галлием/Тс99. Галлий-67 ( $Ga^{67}$ ) – металл, относящийся, как и железо, к группе 3b. Он взаимодействует с лактоферрином нейтрофилов и сидерофорами, продуцируемыми микроорганизмами. Сцинтиграфия позвоночника с галлием обычно комбинируется со сцинтиграфией костей и имеет специфичность более 90%. Чувствительность 91% позволяет использовать этот метод для исключения спондилита в спорных случаях [45, 46]. Использование меченых индием лейкоцитов для диагностики спондилита имеет низкую чувствительность и не должно использоваться в рутинной практике [47].

КТ позволяет оценить степень вовлечения в процесс костной и мягких тканей, а также используется для визуализации при чрескожной аспирационной биопсии. Отек прилежащих к позвонку тканей и сужение межпозвоночного пространства относятся к наиболее ранним и заметным проявлениям процесса, однако являются неспецифичными. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) высокоспецифична для диагностики хронического остеомиелита. Отрицательные результаты ПЭТ исключают диагноз любого остеомиелита, включая спондилит, так как чувствительность метода чрезвычайно высока ввиду большого количества костного мозга в костях аксиального скелета [48].

Необходимо выполнить минимум 2 посева крови на гемокультуру (два набора, в каждом флаконы на аэробы и анаэробы) у каждого пациента с подозрением на спондилит [49, 50]. У пациентов с высоким эпидемиологическим риском при подозрении на бруцеллезную этиологию процесса кровь должна инкубироваться не менее 2 недель и дополнительно следует выполнить серологическое исследование крови на *Brucella* spp. За пределами США для диагностики бруцеллезного спондилита используют реакцию Кумбса [51]; в одном из исследований титр  $\geq 1:160$  наблюдался у всех пациентов с поражением позвоночника, вызванным *Brucella* spp. [40]. Иммуноферментный анализ (ELISA) более применим в сложных диагностических случаях при бруцеллезе и может быть использован при подозрении на бруцеллезный спондилит [51].

Грибковый спондилит встречается редко и может иметь место у пациентов с определенными эпидемиологическими предпосылками (бластомикоз, кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз) или иными факторами риска, такими как иммунодефицит (*Aspergillus* spp.), парентеральная наркомания или венозные катетеры (*Candida* spp., *Aspergillus* spp.) [52-61]. Серологические исследования, детекция грибковых антигенов, посев крови на грибы могут также использоваться для диагностики у пациентов с факторами риска [62-67]. Стандартная гемокультура также может выявить наличие кандидемии.

У пациентов с подозрением на туберкулезный спондилит, которые проживают или прибыли из эндемичных регионов, следует использовать туберкулиновый или квантифероновый тест. Необходимо принимать во внимание возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов обоих тестов. В случае обоснованного клинического подозрения на туберкулезный спондилит, вне зависимости от их результатов, необходимо направить аспирационный материал, полученный при чрескожной биопсии, для микробиологического исследо-

вания на *M. tuberculosis*. К рентгенологическим признакам, указывающим на туберкулезную этиологию спондилита относятся: 1) деструкция двух и более последовательных позвонков и их прилегающих замыкательных пластинок; 2) распространение по ходу передней продольной связки; 3) поражение диска без/с параспинальным затемнением или отеком мягких тканей, или, менее часто, 4) спондилит без поражения межпозвоночного диска [68]. Квантифероновый тест имеет более высокую специфичность по сравнению с туберкулиновым тестом, особенно у пациентов с иммуносупрессией [69]. Одно из последних исследований показало более высокую чувствительность и специфичность одного из вариантов ELISA – ELISPOT (enzyme-linked immunospot assay) для диагностики туберкулезного спондилита по сравнению с туберкулиновым тестом (чувствительность 82,8% и 58,6%, специфичность 81,3% и 59,4% соответственно) [70].

### III. Когда следует выполнить чрескожную аспирационную биопсию или дополнительные обследования у пациентов со спондилитом?

#### Рекомендации

Рекомендуется выполнить чрескожную аспирационную биопсию под контролем визуализации у всех пациентов с подозрением на спондилит (на основании клинических, лабораторных или инструментальных исследований), у которых этиологически значимый микроорганизм (*S. aureus*, *Staphylococcus lugdunensis* или *Brucella* spp.) не был выделен при микробиологическом исследовании крови или установлен при серологических тестах (сильная, низкое).

Не рекомендуется выполнять чрескожную аспирационную биопсию под контролем визуализации у пациентов с подозрением на спондилит (на основании клинических, лабораторных или инструментальных исследований) и имеющейся инфекцией кровотока, вызванной *S. aureus*, *S. lugdunensis* или *Brucella* spp. (сильная, низкое).

Не рекомендуется выполнять чрескожную аспирационную биопсию под контролем визуализации у пациентов с подозрением на подострый спондилит и явным положительным результатом серологического исследования на бруцеллез в эндемичных регионах (сильная, низкое).

#### Обоснование

Эмпирическую антимикробную терапию спондилита следует отложить при наличии объективной возможности до выполнения диагностической чрескожной аспирационной биопсии под контролем визуализации или открытой биопсии пораженной области. У пациентов с жизнеугрожающими состояниями (сепсис, компрессия спинного мозга) не следует откладывать время начала антимикробной терапии. Необходимо использовать все возможности для идентификации этиологически значимого микроорганизма до начала антимикробной терапии. Чрескожная аспирационная биопсия под контролем визуализации должна быть первой инвазивной диагностической процедурой у пациентов с подозрением на спондилит. Аспирационная биопсия приводит к установлению микробиологического диагноза и снимает необходимость открытого хирургического вмешательства как минимум в 50-60% случаев [5, 71-73]. Гистологическое исследование аспирационного материала позволяет дифференцировать инфекционный процесс от дегенеративных и опухолевых изменений. Чувствительность чрескожной аспирационной биопсии под контролем визуализации по данным ряда авторов варьи-

рует от 30% до 74% [5, 74, 75]. Среди осложнений данной процедуры описаны: повреждение аорты или других кровеносных сосудов, пункция поясничной мышцы, повреждение нервных стволов, образование гематомы, а также выполнение вмешательства на неправильном уровне [76]. Несмотря на то, что вышеуказанные осложнения достаточно серьезны, их вероятность мала при выполнении чрескожной аспирационной биопсии опытным специалистом.

Материал, полученный при биопсии, должен быть направлен на гистологическое исследование с целью исключения/подтверждения наличия в образце признаков острого или хронического воспаления, образования гранулем, злокачественного роста. У пациентов с подострым или хроническим спондилитом в дополнение к рутинным микробиологическим посевам необходимо выполнить посев на микобактерии, бруцеллы и грибы [52].

Основным этиологическим агентом бактериального спондилита является *S. aureus* [9]. Посев крови положителен в  $\leq 50\%$  случаев стафилококкового спондилита. Положительная гемокультура с выделением *S. aureus* снимает необходимость в выполнении чрескожной аспирационной биопсии у пациентов с клиническими, лабораторными и рентгенологическими признаками спондилита [1, 10, 77]. Среди 8739 пациентов с инфекциями кровотока, вызванными *S. aureus*, включенных в датское национальное исследование, частота ассоциированного спондилита среди пациентов старше 50 лет составляла 6% при условии отсутствия иных входных ворот инфекции [77]. *S. lugdunensis* схож по микробиологическим особенностям с *S. aureus* и ассоциирован в большинстве случаев с инфекциями глубоких тканей [78, 79]. Персистирующая бактериемия с выделением этого микроорганизма у пациентов со спондилитом снимает необходимость выполнения биопсии. Инфекции кровотока, ассоциированные с другими коагулазонегативными стафилококками, у пациентов с подозрением на спондилит и находящихся на хроническом гемодиализе или у пациентов с инфицированными внутрисосудистыми устройствами также снимают необходимость выполнения биопсии [80, 81]. Показания для чрескожной аспирационной биопсии у пациентов с подозрением на спондилит и сопутствующими инфекциями кровотока, вызванными другими микроорганизмами (например, *Candida* spp., *Enterobacteriaceae*, стрептококки, *Pseudomonas* spp.), определяются лечащим врачом.

В эндемичных странах *Brucella* spp. являются частой причиной спондилитов. В последнем исследовании, проведенном в Греции, 11 из 33 пациентов, госпитализированных с инфекциями позвоночника, имели бруцеллез [40, 82]. Ложноотрицательные результаты серологических тестов у пациентов с бруцеллезным спондилитом встречаются крайне редко. В одном исследовании все пациенты с бруцеллезным спондилитом имели титр антител  $\geq 1:160$  [40]. Для реакции агглютинации и реакции Кумбса диагностически значимым считается титр  $\geq 1:160$ . В эндемичных по бруцеллезу регионах пациенты с положительными результатами гемокультуры или серологического обследования не требуют выполнения чрескожной аспирационной биопсии. В неэндемичных странах предпочтительнее первоначально выполнить иммуноферментный анализ с последующим подтверждением в реакции агглютинации [52]. С учетом большей вероятности ложноположительных результатов серологических тестов на бруцеллез у пациентов в эндемичных странах пациентам с подозрением на спондилит показано выполнение чрескожной аспирационной биопсии [83].

Учитывая низкую частоту бруцеллезного спондилита в таких странах, показана консультация травматолога-нейрохирурга и инфекциониста для определения тактики лечения [52].

#### **IV. На какое время можно отложить начало антимикробной терапии перед выполнением чрескожной аспирационной биопсии у пациентов с подозрением на спондилит?**

##### Рекомендации

У пациентов с развившейся выраженной неврологической симптоматикой рекомендуется срочное хирургическое вмешательство и немедленное начало эмпирической антимикробной терапии вне зависимости от наличия сопутствующего сепсиса или признаков недостаточности кровообращения (сильная, низкое).

##### Обоснование

Предшествующая антимикробная терапия снижает диагностическую ценность чрескожной аспирационной биопсии для установления этиологически значимого микроорганизма у пациентов с подозрением на спондилит [72, 84-86]. Однако в одном из исследований не было продемонстрировано взаимосвязи между назначением антимикробной терапии и снижением вероятности выделения микроорганизмов [87], в ряде других была зафиксирована значимая связь между вышеуказанными событиями [72, 84-86]. По мнению авторов, задержка с назначением антимикробной терапии при наличии клинической возможности на 1-2 недели является возможной и обоснованной [88]. Оптимальная продолжительность отмены антимикробных препаратов зависит от периода полувыведения и длительности постантибиотического эффекта лекарственного средства. У пациентов с выраженной неврологической симптоматикой необходимо срочное оперативное вмешательство и инициация антимикробной терапии [89]. Кроме того, авторы считают нецелесообразным отмену или задержку с назначением антимикробной терапии перед выполнением чрескожной аспирационной биопсии у пациентов с сепсисом или гемодинамически нестабильных пациентов.

#### **V. Когда необходимо микробиологическое исследование на грибы, микобактерии и бруцеллы, а также другие специфические исследования после чрескожной аспирационной биопсии у пациентов с подозрением на спондилит?**

##### Рекомендации

Рекомендуется выполнение посевов на грибы, микобактерии и бруцеллы в дополнение к чрескожной аспирационной биопсии под контролем визуализации в случае наличия у пациента эпидемиологических предпосылок, факторов риска или характерных рентгенологических признаков (слабая, низкое).

Рекомендуется выполнять дополнительные посевы на грибы и микобактерии, а также использовать методики амплификации нуклеиновых кислот в случае отрицательных результатов рутинных посевов на аэробные и анаэробные бактерии у пациентов с подозрением на спондилит (слабая, низкое).

##### Обоснование

Эпидемиология этиологически значимых микроорганизмов при спондилитах значительно варьирует в зависимости от региона. В большинстве стран мира среди этиологических агентов при спондилитах преобладают *S. aureus*, стрептококки, энтеробактерии и другие грамотрицательные бактерии [9]. Однако в эндемичных районах *M. tuberculosis* и *Brucella* spp. являются одними из основных возбудителей спондилитов. По данным Mete и соавт. из 100 пациентов со спондилитом, наблюдавшихся

в одном из медицинских центров Турции в период с 2000 по 2007 гг., у 44% заболевание было вызвано типичными микроорганизмами, у 24% – *Brucella* spp., у 32% – *M. tuberculosis* [90]. В другом исследовании по данным Sakkas и соавт. в одной из клиник Греции за аналогичный период (2000-2007 гг.) бактериальный спондилит имел место у 58%, бруцеллезный – у 34%, туберкулезный – у 9% пациентов [91]. По данным французского национального ретроспективного исследования Grammatico и соавт. типичные бактериальные возбудители были выделены у 58%, *M. tuberculosis* – у 31%, *Brucella* spp. – у 0,7% пациентов со спондилитом [21].

Высокая частота бруцеллеза наблюдается в Испании и других странах средиземноморского бассейна, Латинской Америке, странах Ближнего Востока, ряде стран Африки и Западной Азии [92]. В крупном ретроспективном исследовании в Испании (1982-2005 гг.) было выявлено 918 пациентов с бруцеллезом, 10,4% из которых имели спондилит [93]. У пациентов из эндемичных регионов с подозрением на спондилит бруцеллез должен входить в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики. В случае отрицательных результатов адекватных и качественных посевов и серологических тестов на бруцеллез в дополнение к ним необходимо выполнить посев на бруцеллез аспирационного материала, полученного при биопсии. При подозрении на бруцеллезный спондилит клиницист должен предупредить врача клинической микробиологической лаборатории о необходимости использования специализированных длительных методик инкубации материала, а также об опасности внутрилабораторного заражения.

Частота туберкулезных спондилитов также традиционно наиболее высока в регионах, эндемичных по данному заболеванию. При этом туберкулез является одной из наиболее частых причин инфекционного поражения позвоночника во всем мире [94-96]. В странах с низкой частотой встречаемости туберкулеза туберкулезный спондилит (болезнь Потта) чаще всего встречается у пациентов, прибывших из регионов с более высоким распространением заболевания. В развитых странах с низкой заболеваемостью туберкулезом туберкулезный спондилит встречается в основном у пациентов в возрасте 40 лет и старше, в то время как в странах с высокой заболеваемостью туберкулезом болезнь Потта встречается преимущественно у детей [94-96].

У пациентов с подозрением на спондилит, проживающих в регионах с высокой заболеваемостью туберкулезом, необходимо исключать болезнь Потта, а также наличие активного туберкулеза других локализаций. Следует выполнять окраску с последующим микроскопированием, а также посев на микобактерии образцов, полученных из пораженных тканей. Дополнительную помощь в диагностике туберкулеза могут оказать молекулярные методы. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), как было продемонстрировано в одном из исследований, имеет высокую чувствительность, специфичность и диагностическую ценность (95%, 83%, и 92% соответственно) для выявления *M. tuberculosis* из фиксированных формалином или парафиновых блоков образцов тканей пациентов с гистологически подтвержденным туберкулезным спондилитом [97]. В сравнительном исследовании пациентов с бактериальным и туберкулезным спондилитом было установлено, что при последнем в процесс чаще вовлекаются 3 и более позвонков. Однако наличие данного признака при рентгенологическом исследовании не исключает бактериальной этиологии спондилита, а лишь требует исключения поражения,

вызванного микобактериями [98]. На МРТ для пациентов с туберкулезным спондилитом по сравнению с бактериальным спондилитом типично наличие: >1 уровня поражения, больших паравертебральных абсцессов, гетерогенной интенсивности сигнала от тел вовлеченных позвонков, значительное усиление сигнала от краев позвонка при контрастировании Gd-DTPA, более частое развитие процесса на уровне грудного отдела позвоночника [99, 100]. Пациенты с бруцеллезным спондилитом имеют схожую МР-картину по сравнению с пациентами с бактериальной этиологией процесса, однако у них чаще наблюдается многоуровневое поражение, а также реже происходит формирование паравертебральных абсцессов [93]. Нетуберкулезные микобактерии являются крайне редкой причиной спондилитов, однако описаны у пациентов с системной красной волчанкой, принимающих глюкокортикостероиды, у пациентов с 4-ой клинической стадией ВИЧ, с дефектами интерфероновых рецепторов, со злокачественными новообразованиями и с хронической гранулематозной болезнью (синдром Бриджеса-Гуда) [101]. Внутрипузырное введение БЦЖ, используемое для терапии рака *in situ* мочевого пузыря, ассоциировано со спондилитом, вызванным БЦЖ. У пациентов с болью в спине, необъяснимой другими причинами, и наличием в анамнезе рака мочевого пузыря, для терапии которого использовалась БЦЖ, необходимо исключить наличие такого спондилита [102].

Грибковый спондилит встречается очень редко и преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов. На долю грибковой флоры приходится 0,5-1,6% всех спондилитов [95]. В качестве факторов риска описаны: выраженная иммуносупрессия, в том числе на фоне использования глюкокортикостероидов, длительно стоящие внутривенные катетеры, парентеральная наркомания, нейтропения и хроническая гранулематозная болезнь [95].

Для пациентов с выраженным нарушением иммунной системы и клинко-рентгенологическими признаками спондилита рекомендуется направлять биопсийный материал для окраски и микроскопии, а также для посева на бактерии, грибы и микобактерии.

В настоящее время нет научно обоснованных рекомендаций по дальнейшему ведению пациентов с клинко-рентгенологическим подозрением на спондилит и отрицательными посевами крови и первично негативными результатами аспирационной биопсии. По данным ряда исследований микробиологический диагноз устанавливается в 50-90% случаев при аспирационной биопсии, взятой у пациентов не находящихся на антибактериальной терапии [9, 103, 104]. В одном из исследований показано увеличение вероятности обнаружения этиологически значимого микроорганизма при открытой биопсии по сравнению с аспирационной биопсией (93% и 48%) [103]. В случае выполнения повторной аспирационной биопсии полученный материал необходимо направить на: 1) окраску по Граму и посев на аэробные микроорганизмы; 2) окраску и посев на микобактерии (+ ПЦР, при возможности); 3) посев на бруцеллы; 4) окраску и посев на грибы; 5) гистологическое исследование. В случае получения отрицательных результатов показания для дополнительных исследований должны определяться исходя из эпидемиологических предпосылок.

Молекулярные исследования увеличили вероятность установления микробиологического диагноза по сравнению с биопсией, что было продемонстрировано в нескольких исследованиях [105-108]. В настоящее время они широко рас-

пространены и рутинно используются во многих медицинских центрах Европы. Мультиплексная ПЦР имеет особое значение для установления диагноза у пациентов, получавших предшествующую антимикробную терапию [105]. В большинстве проведенных исследований использовали хорошо изученную, но не стандартизированную 16S-rПНК ПЦР методику. Использование этой методики имеет особую ценность для подтверждения бруцеллезной или микобактериальной этиологии спондилита [97, 106, 107]. Молекулярные методы также используются для диагностики грибкового спондилита, значительно повышая возможности установления диагноза в современной микологии. В основе этих методик лежит определение специфических для грибов последовательностей нуклеиновых кислот в клинических образцах [108].

#### **VI. Когда следует передавать образцы для гистологического исследования после аспирационной биопсии у пациентов с подозрением на спондилит?**

##### Рекомендации

При возможности получения адекватного образца ткани его следует направить для гистологического исследования у всех пациентов для подтверждения наличия спондилита, а также для определения дальнейшей диагностической тактики, особенно при отрицательных результатах микробиологических исследований (сильная, низкое).

##### Обоснование

Перечень заболеваний, сопровождающихся болью в области спины и изменениями на МРТ, включает: спондилит, новообразования, острую грыжу диска с коллапсом межпозвоночного пространства, компрессионный перелом позвонка на фоне остеопороза. Большинство пациентов с бактериальным спондилитом имеют воспалительные изменения межпозвоночного диска с вовлечением в процесс концевых пластинок двух последовательных позвонков. Исключения из этого правила описаны в ряде исследований, особенно при раннем туберкулезном спондилите, когда процесс ограничен только телом позвонка и может быть ошибочно принят за злокачественное новообразование позвонка. При выполнении чрескожной аспирационной биопсии под контролем визуализации можно получить достаточно ткани для микробиологического и гистологического исследования, что позволяет в большинстве случаев установить точный диагноз [109]. Кроме того, отсутствие изменений в полученных при биопсии тканях свидетельствует о неправильно выбранном уровне исследования. В настоящее время знаний в области факторов, влияющих на диагностическую ценность аспирационной биопсии, крайне мало. Из влияющих на результаты биопсии факторов описаны: предшествующее использование антимикробных препаратов, количество полученного материала, диаметр иглы, используемой для аспирационной биопсии, неправильное место или техника забора материала [110]. В ретроспективном исследовании, включавшем 800 пациентов, которым была выполнена диагностическая биопсия кости под контролем визуализации, наибольший процент положительных результатов наблюдался при получении >2 мл жидкости. Диаметр используемой иглы (11-18 размеры), а также предшествующая антимикробная терапия не оказывали значимого влияния на результат [110].

У пациентов с типичными клинико-рентгенологическими признаками спондилита, но отрицательными результатами аспирационной биопсии, необходимо выполнить повторную

аспираторную или открытую биопсию. Обнаружение гранулем требует немедленного обследования на туберкулез. При туберкулезном спондилите гистологические изменения могут включать: казеозный некроз и формирование гигантских клеток как с положительным результатом окраски на кислотоустойчивые бактерии по Цилю-Нильсену, так и без него. В предгнойную фазу грануляционной ткани могут быть видны воспалительные изменения, распространяющиеся вдоль сосудов тела позвонка и вызывающие некроз костной ткани. Кроме того, возможно наличие патологических переломов с формированием секвестров и компрессией спинномозгового канала. Диск обычно не вовлечен, однако окружен экссудатом. Формирование околопозвоночных абсцессов является типичным признаком активного туберкулеза. Полость абсцесса, окруженная стенкой из грануляционной ткани, может контактировать с твердой мозговой оболочкой спинного мозга. В противоположность вышеописанной картине, при бруцеллезном спондилите наблюдаются гранулемы без казеоза, отрицательный результат окраски на кислотоустойчивые бактерии и наличие грамотрицательных коккобацил при окраске по Граму.

Нетуберкулезные микобактерии и грибы, включая аспергиллы, бластомицеты и кокцидиомицеты, также могут образовывать гранулемы без казеоза.

#### **VII. Что следует делать дальше у пациентов с проведенной, но диагностически незначимой аспирационной биопсией под контролем метода визуализации при сохранении подозрений на остеомиелит позвоночника?**

##### Рекомендации

В отсутствие сопутствующей инфекции кровотока рекомендуется выполнить повторную аспирационную биопсию у пациентов с подозреваемым спондилитом в случаях, когда результат анализа первого аспирационного биоптата, взятого под контролем визуализации, выявил контаминанта кожи (коагулазонегативные стафилококки, за исключением *S. lugdunensis*, *Propionibacterium* spp. или дифтероидов) (сильная, низкое).

У пациентов с диагностически незначимым результатом аспирационной биопсии, выполненной под контролем визуализации, и подозреваемым спондилитом, дальнейшее исследование должно быть направлено на исключение трудно культивируемых микроорганизмов (например, анаэробов, грибов, *Brucella* spp. или микобактерий) (сильная, низкое).

У пациентов с подозреваемым спондилитом и диагностически незначимыми результатами аспирационной биопсии под контролем визуализации и лабораторного обследования, предлагается или повторная аспирационная биопсия под контролем визуализации, или выполнение чрескожной эндоскопической дискэктомии и дренирования, или выполнение открытой эксцизионной биопсии (слабая, низкое).

##### Обоснование

Идентификация этиологически значимого микроорганизма является ключевой для назначения адекватной антимикробной терапии. Выполнение чрескожной игольчатой аспирационной биопсии под контролем визуализации – относительно безопасный и недорогой диагностический инструмент [73, 111, 112]. Значимость положительной культуры, полученной данным методом, в целом – подтвердить клиническое и/или рентгенологическое подозрение на спондилит и идентифицировать патоген, ответственный за развитие инфекции. В случае выделения частых контаминантов кожи, таких как *Staphylococcus*

*epidermidis*, *Propionibacterium acnes* или дифтероидов, должны быть предприняты усилия для исключения контаминации и вероятности наличия других патогенов, таких как *M. tuberculosis*, *Brucella* spp. или грибковых возбудителей. Могут быть полезны дополнительные серологические или молекулярно-генетические исследования.

В случаях, когда первая аспирационная биопсия под контролем визуализации оказалась диагностически незначимой, может быть предпринято адекватное дополнительное обследование для исключения бруцеллезной, грибковой или микобактериальной культур [30, 52]. Повторная аспирационная биопсия под контролем визуализации или чрескожная эндоскопическая дискэктомия и дренирование (ЧЭДД) могут улучшить чувствительность результатов исследования культуры. Решение о выполнении биопсии под контролем визуализации или чрескожной эндоскопической дискэктомии и дренирования зависит от диагностической производительности биопсии под контролем визуализации в конкретном центре и ее доступности [1, 30, 54, 113]. ЧЭДД является легко выполнимой процедурой, которая дает достаточное количество ткани для микробиологического исследования, полученной непосредственно из области инфицированного диска, обеспечивая высокую диагностическую точность. Yang и соавт. идентифицировали этиологически значимые бактерии более часто с помощью ЧЭДД по сравнению с аспирационной биопсией под контролем визуализации (18 из 20 [90%] против 15 из 32 [47%] пациентов) [114]. Тогда как аспирационная биопсия под контролем визуализации обладает переменной частотой (36-91%) для бактериологической диагностики у пациентов со спинальной инфекцией [5, 84, 115-118], ЧЭДД является новой простой техникой, которая имеет доказано лучшую диагностическую точность [114, 119-121]. Если сохраняются серьезные подозрения на спондилит после второй недиагностической аспирационной биопсии под визуальным контролем либо ЧЭДД, может быть оправдана открытая биопсия.

Если для декомпрессии вследствие эпидурального абсцесса или других неврологических осложнений показано хирургическое вмешательство, то должна быть выполнена эксцизионная биопсия без предшествующей аспирационной биопсии под визуальным контролем.

## Рекомендации для клинической терапии

### VIII. Когда должна быть начата эмпирическая антимикробная терапия у пациентов со спондилитом?

#### Рекомендации

У пациентов с нормальным и стабильным неврологическим статусом и стабильной гемодинамикой предлагается воздержаться от эмпирической антимикробной терапии до установления микробиологического диагноза (слабая, низкое).

У пациентов с нестабильной гемодинамикой, сепсисом, септическим шоком или прогрессирующими или тяжелыми неврологическими симптомами, предлагается начать эмпирическую антимикробную терапию одновременно с попытками установить микробиологический диагноз (слабая, низкое).

#### Обоснование

В одноцентровом ретроспективном когортном исследовании эмпирическое использование антибиотиков до биопсии не влияло на чувствительность результатов культурального исследования [87]. Учитывая ограничения методологии исследования, экспертная группа полагает, что у пациентов

с предполагаемым спондилитом предшествующее использование эмпирической антимикробной терапии может влиять на чувствительность микробиологической диагностики. Большинство обследуемых пациентов с предполагаемым спондилитом гемодинамически стабильны и не имеют неврологических симптомов. Попытки расшифровки диагноза до использования эмпирической антимикробной терапии могут улучшить чувствительность результатов культурального исследования материала, получаемого либо путём чрескожной биопсии под визуальным контролем, либо путём открытой биопсии. В клинических условиях, когда эмпирическая антимикробная терапия считается показанной, врачи должны использовать режимы, охватывающие стафилококки, включая метициллинорезистентного *S. aureus* (MRSA), стрептококков и грамотрицательных бактерий. Данные режимы могут включать комбинацию ванкомицина и цефалоспорины 3 или 4 поколений. Альтернативные режимы, в случае аллергии или непереносимости, могут включать комбинацию даптомицина и фторхинолона. Эмпирическое использование противогрибковой и антимикобактериальной терапии в большинстве ситуаций не оправданно. Эмпирическая антимикробная терапия определяется особенностями пациента, клинической ситуацией и эпидемиологическим риском, а также предшествующими локальными данными о чувствительности *in vitro*. Группой экспертов были предложены несколько режимов антимикробной терапии. Они могут включать режимы, которые направлены против стафилококков, включая MRSA, а также против аэробных грамотрицательных бактерий (таблица 2). Отдельные режимы, которые обсуждались, могут включать ванкомицин + ципрофлоксацин, ванкомицин + цефепим или ванкомицин + карбапенем. Группа экспертов не поддерживала эмпирические режимы, охватывающие анаэробов, грибов, бруцелл или микобактерий.

### IX. Какова оптимальная длительность антимикробной терапии у пациентов со спондилитом?

#### Рекомендации

Для большинства пациентов со спондилитом рекомендуется парентеральная или пероральная с высокой биодоступностью антибактериальная терапия длительностью 6 недель (сильная, низкое).

Для большинства пациентов со спондилитом, вызванным *Brucella* spp., рекомендуется общая длительность антимикробной терапии до 3 месяцев (сильная, умеренное).

#### Обоснование

Имеется единственное опубликованное рандомизированное клиническое исследование, которое продемонстрировало, что 6 недель антимикробной терапии не уступает 12 неделям у пациентов со спондилитом [127]. В этом открытом многоцентровом рандомизированном исследовании с доказательством отсутствия превосходства предшествующего лечения над изучаемым, 160 из 176 (90,9%) пациентов в группе 6 недель и 159 из 175 (90,9%) в группе 12 недель терапии достигли клинического эффекта. Длительность первичного курса антимикробной терапии варьировала от 4 до 12 недель в большинстве опубликованных когорт, описывающих опыт отдельных центров [6, 7, 128]. В наблюдательном исследовании 91 пациента со спондилитом Roblot и соавт., сравнивающим исходы у пациентов, пролеченных ≤6 недель против ≥6 недель, частота рецидивов и летальных исходов были сходными в обеих группах [129]. В этом ретроспектив-

Таблица 2. Парентеральная антимикробная терапия у пациентов со спондилитом

Микроорганизм	Препараты выбора <sup>a</sup>	Альтернативные препараты <sup>a</sup>	Комментарии <sup>b</sup>
Стафилококки, оксациллин-чувствительные	Нафциллин <sup>c</sup> или оксациллин 1,5-2,0 г в/в каждые 4-6 часов или в виде продленной инфузии ИЛИ цефазолин 1-2 г в/в каждые 8 ч ИЛИ цефтриаксон 2,0 г в/в каждые 24 ч	Ванкомицин 15-20 мг/кг в/в каждые 12 ч ИЛИ даптомицин 6-8 мг/кг в/в каждые 24 ч ИЛИ линезолид 600 мг внутрь / в/в каждые 12 ч ИЛИ левофлоксацин 500-750 мг внутрь каждые 24 ч и рифампин 600 мг внутрь ежедневно [122] ИЛИ клиндамицин 600-900 мг в/в каждые 8 ч	Длительность терапии 6 недель
Стафилококки, оксациллин-резистентные [123]	Ванкомицин 15-20 мг/кг в/в каждые 12 ч (рассмотреть нагрузочную дозу, мониторинг сывороточной концентрации)	Даптомицин 6-8 мг/кг в/в каждые 24 ч ИЛИ линезолид 600 мг внутрь / в/в каждые 12 ч ИЛИ левофлоксацин 500-750 мг внутрь каждые 24 ч и рифампин 600 мг внутрь ежедневно [122]	Длительность терапии 6 недель
<i>Enterococcus spp.</i> , пенициллин-чувствительные	Пенициллин G 20-24 млн. ЕД в/в каждые 24 ч в виде продленной инфузии или в 6 отдельных введениях; ИЛИ ампициллин 12,0 г в/в каждые 24 ч в виде продленной инфузии или в 6 отдельных введениях	Ванкомицин 15-20 мг/кг в/в каждые 12 ч (рассмотреть нагрузочную дозу, мониторинг сывороточной концентрации) ИЛИ даптомицин 6 мг/кг в/в каждые 24 ч ИЛИ линезолид 600 мг внутрь или в/в каждые 12 ч	Рекомендовано добавление 4-6 недель терапии аминогликозидами у пациентов с инфекционным эндокардитом. У пациентов с инфекцией кровотока врач может предпочесть более короткую длительность терапии. Добавление аминогликозидов необязательно для других пациентов [124, 125]. Ванкомицин должен использоваться лишь в случае аллергии на пенициллин.
<i>Enterococcus spp.</i> , пенициллин-резистентные <sup>e</sup>	Ванкомицин 15-20 мг/кг в/в каждые 12 ч (рассмотреть нагрузочную дозу, мониторинг сывороточной концентрации)	Даптомицин 6 мг/кг в/в каждые 24 ч ИЛИ линезолид 600 мг внутрь или в/в каждые 12 ч	Рекомендовано добавление 4-6 недель терапии аминогликозидами у пациентов с инфекционным эндокардитом. У пациентов с инфекцией кровотока врач может предпочесть более короткую длительность терапии. Добавление аминогликозидов необязательно для других пациентов [124, 125].
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефепим 2 г в/в каждые 8-12 ч ИЛИ меропенем 1 г в/в каждые 8 ч ИЛИ дорипенем 500 мг в/в каждые 8 ч	Ципрофлоксацин 750 мг внутрь каждые 12 часов (или 400 мг в/в каждые 8 ч) ИЛИ азтреонам 2 г в/в каждые 8 ч для тяжелой аллергии на пенициллины и хинолон-резистентных штаммов ИЛИ цефтазидим 2 г в/в каждые 8 ч	Длительность терапии 6 недель. Может быть рассмотрена комбинированная терапия (например, бета-лактамы и ципрофлоксацин или бета-лактамы и аминогликозид)
Энтеробактерии	Цефепим 2 г в/в каждые 12 ч ИЛИ эртапенем 1 г в/в каждые 24 ч	Ципрофлоксацин 500-750 мг внутрь каждые 12 ч или 400 мг в/в каждые 12 ч	Длительность терапии 6 недель
Бета-гемолитические стрептококки	Пенициллин G 20-24 млн. ЕД в/в каждые 24 ч в виде продленной инфузии или в 6 отдельных введениях ИЛИ цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч	Ванкомицин 15-20 мг/кг в/в каждые 12 ч (рассмотреть нагрузочную дозу, мониторинг сывороточной концентрации)	Длительность терапии 6 недель. Ванкомицин только в случае аллергии.
<i>Propionibacterium asnes</i>	Пенициллин G 20 млн. ЕД в/в каждые 24 ч в виде продленной инфузии или в 6 отдельных введениях ИЛИ цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч	Клиндамицин 600-900 мг в/в каждые 8 ч ИЛИ ванкомицин 15-20 мг/кг в/в каждые 12 ч (рассмотреть нагрузочную дозу, мониторинг сывороточной концентрации)	Длительность терапии 6 недель. Ванкомицин только в случае аллергии.
<i>Salmonella spp.</i>	Ципрофлоксацин 500 мг внутрь каждые 12 ч или 400 мг в/в каждые 12 ч	Цефтриаксон 2 г в/в каждые 24 ч (в случае резистентности к налидиксовой кислоте)	Длительность терапии 6-8 недель

<sup>a</sup> Дозирование антимикробных средств должно корректироваться в зависимости от функций печени и почек у пациента. Антибиотики должны выбираться на основании результатов определения чувствительности *in vitro*, а также с учетом аллергоанамнеза пациента, непереносимости, потенциальных лекарственных взаимодействий или противопоказаний к специфическим антимикробным средствам.

<sup>b</sup> Рекомендации IDSA для мониторинга токсичности и концентраций антимикробных препаратов [126].

<sup>c</sup> Флулоксациллин может быть использован в Европе.

<sup>d</sup> Ванкомицин должен быть ограничен для пациентов с аллергией I типа на бета-лактамы или с документированной аллергией замедленного типа.

<sup>e</sup> Даптомицин, линезолид или дафопристин/хинупристин могут назначаться для ванкомицинорезистентных энтерококков.

ном обзоре 2 изучаемые группы были сопоставимы по характеристикам. В недавно опубликованном ретроспективном когортном исследовании 61 пациента со спондилитом переход на пероральную антимикробную терапию был выполнен у 72% пациентов после длительности внутривенной терапии с медианой 2,7 недель. Авторы пришли к мнению, что ранний переход на пероральный режим может быть безопасным, при условии снижения уровня СРБ и дренирования эпидуральных или паравертебральных абсцессов значительных размеров [130]. Продленная антибактериальная терапия рекомендовалась большинству пациентов с остеомиелитом позвоночника. Логическое обоснование, помимо большей длительности, вытекает из ограниченного проникновения в кости большинства антибиотиков, используемых у пациентов с остеомиелитом позвоночника, необходимости в нескольких неделях для реваскуляризации кости после хирургического вмешательства, и ограниченного опыта, полученного в исследованиях у детей с гематогенным остеомиелитом длинных костей [131-134]. Частота неэффективной терапии у пациентов со спондилитом в большинстве клинических исследований варьировала от 10 до 30%. Факторы, ассоциированные с худшим исходом, не были хорошо определены, но могли включать поражение нескольких дисков, наличие сопутствующего эпидурального абсцесса, недостаточность хирургического лечения, инфекции, вызванные *S. aureus*, пожилой возраст и наличие серьезных сопутствующих состояний. В наблюдательном нерандомизированном исследовании Daver и соавт. сравнил частоту неудачи у пациентов со стафилококковым остеомиелитом, включая нескольких со спондилитом, пролеченных с ранним переходом на пероральный антибиотик (медиана длительности внутривенной терапии 12 дней с последующей пероральной терапией 42 дня) против продленной парентеральной терапии (медиана длительности внутривенной терапии 42 дня с последующей пероральной терапией 21 день). Частота успешного лечения была 69% в группе продленной внутривенной терапии против 78% в группе с ранним переходом на пероральную терапию [135]. Часть экспертов рекомен-

дует использование более длительной терапии >6 недель с последующим курсом пероральной терапии до 3 месяцев и больше у пациентов, у которых ожидается высокий риск терапевтической неудачи (например, MRSA, распространенная инфекция). Использование данной стратегии должно быть взвешенным против недостаточных данных, поддерживающей ее эффективность, и возможных побочных реакций, ассоциированных с продленным использованием антимикробной терапии, включая появление резистентных патогенов и *S. difficile*-ассоциированной инфекции [6, 128, 133, 136, 137]. Парентеральная антимикробная терапия – это стандартное лечение для большинства грамположительных и некоторых грамотрицательных микроорганизмов (таблица 2). Однако, пероральные антибиотики с хорошей биодоступностью, включая фторхинолоны, линезолид и метронидазол, позволяют осуществить ранний переход на пероральный способ применения без риска снижения эффективности терапии. Это особенно касается использования фторхинолонов для пациентов с аэробными грамотрицательными бактериями. Пероральные бета-лактамы не должны назначаться для начальной терапии спондилита, учитывая их низкую биодоступность (таблица 3).

Ведение бруцеллезного спондилита было предметом обзора 96 пациентов одного регионарного центра третьего уровня в Испании. В этой когорте 65,6% пациентов были пролечены только с помощью антимикробной терапии. Два наиболее часто используемых режима включали комбинацию стрептомицина в течение 2-3 недель и доксициклина в течение 3 месяцев или доксициклин и рифампин (оба в течение 3 месяцев). 20% пациентов, пролеченных в данном исследовании, имели неэффективность терапии, с отсутствием достоверных различий между пациентами, получавшими доксициклин + стрептомицин, и пациентами, получавшими доксициклин + рифампин [93].

Ведение пациентов с микобактериальным спондилитом описано в других практических руководствах, выпущенных IDSA [138]. Ведение пациентов с грибковым спондилитом изложено в указанных рекомендациях IDSA [62-66].

**Таблица 3.** Отдельные пероральные антибиотики с высокой биодоступностью, часто используемые при лечении пациентов с внебольничным спондилитом

Пероральный препарат	Комментарий
Метронидазол 500 мг внутрь 3-4 раза/сутки	Может использоваться в начале курса лечения внебольничного спондилита, вызванного <i>Bacteroides</i> spp. и другими чувствительными анаэробами.
Моксифлоксацин 400 мг внутрь 1 раз/сутки	Не рекомендуется для лечения пациентов со стафилококковым спондилитом, но может быть назначен пациентам со спондилитом, вызванным энтеробактериями и другими чувствительными грамотрицательными микроорганизмами.
Линезолид 600 мг внутрь 2 раза/сутки	Может быть назначен в начале курса лечения спондилита, вызванного оксациллин-резистентными стафилококками, когда невозможно использование препаратов первой линии.
Левифлоксацин 500-750 мг внутрь 1 раз/сутки	Не рекомендуется для лечения пациентов со стафилококковым спондилитом, но может быть назначен пациентам со спондилитом, вызванным энтеробактериями и другими чувствительными грамотрицательными микроорганизмами.
Ципрофлоксацин 500-750 мг внутрь 2 раза/сутки	Не рекомендуется для лечения пациентов со стафилококковым спондилитом, но может быть назначен пациентам со спондилитом, вызванным энтеробактериями и другими чувствительными грамотрицательными микроорганизмами, включая <i>Pseudomonas</i> spp. и <i>Salmonella</i> spp.
Триметоприм/сульфаметоксазол 1-2 таблетки с двойной дозой внутрь 2 раза/сутки	Не рекомендуется использовать у пациентов со стафилококковым спондилитом, но может быть рекомендован в качестве препарата второй линии у пациентов со спондилитом, вызванным энтеробактериями и другими чувствительными грамотрицательными микроорганизмами. Может потребоваться мониторинг уровня сульфаметоксазола.
Клиндамицин 300-450 мг внутрь 4 раза/сутки	Рекомендован в качестве препарата второй линии для лечения спондилита, вызванного чувствительными стафилококками.
Доксициклин и рифампицин	Используются преимущественно у пациентов с бруцеллезным спондилитом.

## **Х. Какие показания к хирургическому вмешательству существуют у пациентов с внебольничным спондилитом?**

### Рекомендации

Хирургическое вмешательство рекомендуется у пациентов с прогрессирующим неврологическим дефицитом, прогрессирующей деформацией и нестабильностью позвоночника с или без боли, несмотря на адекватную антибактериальную терапию (сильная, низкое).

Хирургическая ревизия с или без стабилизации предлагается у пациентов с персистирующей или рецидивирующей инфекцией кровотока (без альтернативного источника) или усиливающейся болью, несмотря на адекватную терапию (слабая, низкое).

Не рекомендована хирургическая ревизия и/или стабилизация у пациентов, которые имеют отрицательную рентгенологическую динамику исследования костных структур к 4-6 неделе при условии улучшения клинической симптоматики, данных физикального обследования и воспалительных маркеров (слабая, низкое).

### Обоснование

Цели хирургического вмешательства: уменьшить объем инфицированных тканей, обеспечить адекватное кровоснабжение для заживления тканей и поддержать или восстановить стабильность позвоночника. Показания для хирургического вмешательства были практически полностью получены из когорт, которые идентифицировали состояния, ассоциируемые с высоким риском рецидивов. Показания к хирургическому вмешательству могут включать наличие неврологического риска, значительную деструкцию позвоночника с нестабильностью, формирование большого эпидурального абсцесса, некупируемую боль в спине или неэффективность консервативного лечения.

В литературе обсуждается несколько стратегий хирургического вмешательства. Ни один из этих подходов не был изучен в рандомизированных клинических исследованиях. Данные опции включают передний или задний подход, одновременную или многоэтапную хирургию, с применением технических средств или без них [139].

В когорте инфекций дискового пространства McHenry и соавт., которая включала некоторых пациентов с инфекциями, ассоциированными со спинальными имплантами, 109 из 253 пациентов подверглись хирургическому вмешательству. Наиболее частыми показаниями для операции в этой когорте являлись дренирование абсцессов (85 пациентов), уменьшение компрессии спинного мозга, конского хвоста или нервных корешков (48 пациентов) и стабилизация позвоночника (32 пациента). Исход был благоприятным у 86 из 109 пациентов (79%). Из 48 пациентов с неврологическими нарушениями, которые подверглись хирургическому вмешательству через передний или задний подход, исход был благоприятным у 33 (69%) [6].

Valancius и соавт. выполнили обзор лечебных стратегий у 196 пациентов со спондилитом, наблюдаемых в одном учреждении за десятилетний период, из которых 100 пациентов требовали хирургического вмешательства [140]. Сорок шесть (39,3%) пациентов имели неврологические нарушения, 3 (2,5%) из них с синдромом конского хвоста, и 10 (8,5%) – с параличом. Использовались 4 различных хирургических подхода, включая заднюю хирургическую обработку с фиксацией транспендикулярными винтами (у 75 пациентов) и хирургическую обработку без применения технических средств (у 19 пациентов). Семь пациентов подвергались только пе-

редней хирургической обработке. В 16 случаях была выполнена комбинированная передняя хирургическая обработка с задней фиксацией транспендикулярными винтами. 24 пациентам потребовалось дополнительное хирургическое вмешательство; 12 (10%) имели умеренные неврологические нарушения и 4 были с параличом. 27 пациентов (23%) имели хронические остаточные боли различной степени выраженности [140].

## **Рекомендации по дальнейшему клиническому наблюдению**

## **XI. Каким образом определяется неэффективность терапии у пациентов со спондилитом, получающих лечение?**

### Рекомендации

Сохраняющаяся боль, остаточный неврологический дефицит, повышение маркеров системного воспаления или рентгенологические данные в отдельности не обязательно указывают на неэффективность терапии у пациентов со спондилитом, получающих лечение (слабая, низкое).

### Обоснование

Исходы у пациентов с бактериальным спондилитом значительно улучшились со времени доантибиотической эры, когда данный диагноз сопровождался летальностью приблизительно 25% [141]. В современных когортах частота летальности варьировала между 0% и 11% [6, 7, 113, 142, 143]. Часто клиницисты сталкиваются с пациентами со спондилитами, которые демонстрируют некоторую степень клинических, лабораторных или радиологических доказательств, предполагающих возможную персистирующую или рецидивирующую инфекцию. В литературе отсутствует консенсус, каким образом должна быть определена неэффективность терапии у пациентов со спондилитом. Наиболее специфической мерой неэффективности терапии является микробиологически подтвержденная персистирующая инфекция, несмотря на проводимую этиотропную антимикробную терапию адекватной длительности [5, 13]. В современных когортах микробиологически верифицированная частота терапевтической неэффективности встречается у 0-11% пациентов со спондилитом [6, 7, 15, 113, 129, 142, 143]. Мы предполагаем, что определение неэффективности терапии необходимо для стандартизации исходов у пациентов со спондилитом в будущем.

Исторически, определение неэффективности терапии часто было основано на суррогатных маркерах, таких как системные маркеры воспаления, результаты рентгенографии и клинический статус пациента без акцента на микробиологической верификации. Приписывание терапевтической неэффективности пациентам со спондилитом в отсутствие микробиологических доказательств может приводит к переоценке терапевтических неудач [14, 15] и предрасполагать пациентов к потенциально ненужным медицинским и хирургическим вмешательствам [15, 142, 144]. Неблагоприятные исходы, такие как долгосрочное нарушение функционального статуса, неврологического статуса и резидуальная боль часто сообщаются как вторичные исходы при оценке эффективности терапии [6, 145-147]. Однако данные меры могут лучше отражать распространенность инфекции на момент постановки диагноза, преморбидный функциональный статус пациента или коморбидность пациентов, чем эффективность антимикробной терапии в эрадикации инфекции.

## **XII. Какова роль маркеров системного воспаления и МРТ при дальнейшем наблюдении пролеченных пациентов со спондилитом?**

### Рекомендации

Предлагается контроль маркеров системного воспаления (СОЭ и/или СРБ) у пациентов со спондилитом после примерно 4 недель антимикробной терапии в сочетании с клинической оценкой (слабая, низкое).

Рекомендуется воздержаться от рутинного назначения МРТ в динамике пациентам со спондилитом, у которых наблюдается благоприятный клинический и лабораторный ответ на антимикробную терапию (сильная, низкое).

Предлагается выполнение МРТ в динамике для оценки последующих изменений в эпидуральных и параспинальных мягких тканях у пациентов со спондилитом, которые расцениваются как имеющие плохой клинический ответ на терапию (слабая, низкое).

### Обоснование

Оценка клинического ответа на терапию и последующее наблюдение за маркерами системного воспаления может помочь идентифицировать пациентов с большим риском терапевтической неэффективности [148-150]. Парадоксально, но значения маркеров системного воспаления могут увеличиваться в течение первых нескольких недель диагностики и терапии, несмотря на клиническое улучшение [14]. Пациенты, имеющие, по меньшей мере, 25-33% уменьшение значений системных воспалительных маркеров после примерно 4 недель антимикробной терапии, могут иметь сниженный риск клинической неэффективности [14, 148]. У пациентов со спондилитом с 50% уменьшением СОЭ после 4 недель редко отмечается неэффективность терапии. В одном исследовании было обнаружено, что после 4 недель терапии СОЭ >50 мм/час и уровень СРБ >2,75 мг/дл могут представлять значительно более высокий риск терапевтической неэффективности [151]. Было показано, что уровень СРБ уменьшается значимо быстрее у пациентов со спинальной инфекцией и может более тесно коррелировать с клиническим статусом пациента [150]. Однако, большинство пациентов, у которых маркеры системного воспаления значительно не уменьшились или продолжают оставаться высокими в течение 4-8 недель наблюдения, имеют благоприятный исход, что подчеркивает низкую специфичность данных показателей [14]. Поэтому значения данных маркеров должны быть интерпретированы только вместе с клиническим статусом пациента. Пациенты, рассматриваемые как имеющие плохой клинический ответ на терапию (например, персистирующую или прогрессирующую боль, системные признаки инфекции) и повышенные маркеры системного воспаления, могут иметь наивысший риск для неэффективности терапии [14, 151].

Пациенты со спондилитом, демонстрирующие благоприятный клинический и лабораторный ответ на терапию, не нуждаются в выполнении МРТ в динамике [144, 148, 149, 152-154]. Повторная визуализация, проведенная ранее 4 недель после первичного обследования, может ложно предполагать прогрессирующую инфекцию, несмотря на клиническое улучшение, особенно когда рассматриваются изменения тел позвонков и междисковых пространств. Данный рентгенологический феномен может заставлять клиницистов выполнять ненужные хирургические вмешательства или продлять антибактериальную терапию. Кроме того, у некоторых пациентов рентгенологические признаки продолжающегося воспаления могут сохраняться месяцы-годы без клинически значимых последствий [144, 148, 149, 152-154].

Своевременно выбранное и интерпретированное МРТ в динамике могут обеспечить прогностическую информацию, касающуюся терапевтической неэффективности у пациентов со спондилитом с неблагоприятным ответом на терапию [16, 148]. Улучшения в паравертебральных и эпидуральных мягких тканях при последующих МРТ наилучшим образом коррелируют с улучшением клинического статуса и исходов. В сравнении с базовым МРТ последующие обследования часто демонстрируют схожие или ухудшающиеся воспалительные характеристики структур костей и дисков, несмотря на клиническое улучшение у пациента и, в конечном счете, успешное лечение. МРТ изменения мягких тканей, такие как паравертебральные и эпидуральные воспалительные изменения и абсцессы, могут лучше коррелировать с клиническим статусом и исходами лечения. У пациентов с ухудшающимися изменениями мягких тканей на МРТ через 4-8 недель после постановки диагноза, частота микробиологически подтвержденной неэффективности терапии может достигать 44% [144, 148, 149, 152-154].

## **XIII. Что делать с пациентом со спондилитом и предполагаемой терапевтической неэффективностью?**

### Рекомендации

У пациентов со спондилитом и предполагаемой неэффективностью терапии предлагается оценить маркеры системного воспаления (СОЭ и СРБ). Не изменившиеся или увеличившиеся значения после 4 недель терапии должны усиливать подозрение на терапевтическую неэффективность (слабая, низкое).

Рекомендуется выполнить повторную МРТ с акцентом на динамику изменений в параспинальных и эпидуральных мягких тканях у пациентов со спондилитом и подозреваемой терапевтической неэффективностью (сильная, низкое).

У пациентов со спондилитом и клиническими и рентгенологическими доказательствами неэффективности терапии предлагается получить дополнительный образец тканей для микробиологического (бактерии, грибы или микобактерии) и гистологического исследований, или путём визуальной контролируемой аспирационной биопсии или путём хирургической биопсии (слабая, очень низкое).

У пациентов со спондилитом и клиническими и рентгенологическими доказательствами терапевтической неэффективности предлагается консультация спинального хирурга и инфекциониста (слабая, очень низкое).

### Обоснование

Наиболее постоянный признак неэффективности терапии спондилита – сохраняющаяся или рецидивирующая выраженная боль в спине [6, 146, 147]. Однако, многие пациенты со спондилитом, считающиеся во всем остальном излеченными, сообщают о сохраняющейся боли в спине во время их последнего наблюдения [6, 146, 147]. Пациенты с сохраняющейся или прогрессирующей болью, системными симптомами инфекции, не дренированным или частично дренированным большим эпидуральным абсцессом, или постоянно повышенными маркерами системного воспаления могут иметь наивысший риск неэффективности терапии. Дополнительные клинические критерии, ассоциированные с неэффективностью терапии, включают сахарный диабет, потребление внутривенных наркотиков, рецидивирующую инфекцию кровотока, впервые выявленный неврологический дефицит, и образование свищевого хода [6, 129, 142]. Редко пациенты могут демонстрировать сохраняющиеся доказательства системной инфекции, несмотря на антибактериальную терапию, что может помочь предположить

неэффективность медикаментозной терапии и необходимость в хирургическом вмешательстве [7].

Имеются ограниченные данные о диагностическом подходе к пациентам со спондилитом с предполагаемой неэффективностью терапии. Получение маркеров системного воспаления и последующие МРТ могут подтвердить риск неэффективности терапии, выявить наличие абсцесса, нуждающегося в дренировании, и идентифицировать нестабильность позвоночника, при котором будет полезной хирургическая коррекция. Пациенты с доказательством прогрессирующей эпидуральной и/или параспинальной инфекцией мягких тканей на последующих МРТ имеют более высокий риск неэффективности терапии [148]. Частота и польза исследования лабораторных маркеров воспаления в динамике (СОЭ, СРБ) во время получения пациентами антимикробной терапии по поводу спондилита не установлена.

Терапевтическое ведение пациентов со спондилитом с неэффективностью терапии должно быть нацелено на предполагаемую причину неэффективности. Консультация с хирургом и инфекционистом, имеющим опыт в лечении спинальных инфекций, может быть обоснованной для пациентов с предполагаемой или доказанной неэффективностью терапии. Пациенты со спондилитом с установленной неэффективностью терапии могут быть успешно пролечены только медикаментозно или с помощью комбинированного медикаментозного и хирургического лечения. Решение о хирургическом вмешательстве целесообразно принимать на индивидуальной основе, включая схожие принципы, лежащие в основе принятия решения о использовании хирургического вмешательства на момент диагностики спондилита.

У пациентов со спондилитом с предполагаемой неэффективностью терапии, у которых хирургическое вмешательство не планируется, должна рассматриваться аспирационная биопсия под визуальным контролем для окончательного установления неэффективности терапии и подтверждения микробной этиологии. Для пациентов со спондилитом, у которых результаты бактериологических исследований были отрицательными, с предполагаемой неэффективностью терапии, рекомендуется проводить дополнительные попытки выделения этиологически значимого патогена. Они должны включать получение тканей для гистологического исследования, аэробную и анаэробную бактериальную культуры, грибковую, бруцеллезную и микобактериальную культуры. При определенных обстоятельствах также должна быть рассмотрена возможность проведения серологического обследования на редкие причины спондилита.

## Пробелы в исследованиях

Одним из шагов в разработке рациональной клинической исследовательской программы при спондилите является идентификация основанных на доказательствах пробелов в инфор-

мации. Процесс разработки практических рекомендаций служит естественным способом идентификации таких пробелов. Клинические вопросы, выявленные авторами практических рекомендаций по спондилиту, могут расширить исследовательскую программу по диагностике и ведению пациентов со спондилитом. Данные вопросы изложены ниже.

### Диагностика

Какие факторы риска ассоциированы с развитием спондилита?

Как создать и валидировать диагностический алгоритм у пациентов с предполагаемым спондилитом?

Какова наилучшая стратегия для пациентов с первой недиагностической аспирационной биопсией?

Каково оптимальное время откладывания антимикробной терапии перед выполнением диагностической аспирационной биопсии под визуальным контролем?

Какой оптимальный размер иглы должен использоваться при аспирационной биопсии под визуальным контролем, и какое количество образцов должно быть направлено для пациентов с предполагаемым спондилитом?

Каковы оптимальное время и роль чрезкожной эндоскопической дискэтомии и дренирования у пациентов с предполагаемым спондилитом?

Какова роль 18F-ФДГ-ПЭТ в диагностике пациентов со спондилитом?

Какова роль новых воспалительных цитокинов в диагностике спондилита и последующем наблюдении за пациентами с данным состоянием (например, прокальцитонина, ИЛ-6)?

Какова оптимальная роль молекулярных методов в диагностике спондилита?

### Ведение пациента

Каковы оптимальные и наиболее экономически эффективные алгоритмы хирургических и консервативных стратегий ведения пациентов со спондилитом?

Какова оптимальная длительность парентеральной терапии?

Какова роль, время и длительность пероральной антимикробной терапии как альтернативы или последующей за курсом парентеральной терапии?

### Последующее наблюдение

Какие факторы, включая демографические, микробиологию, сывороточные маркеры воспаления и визуализационные исследования, полезны в прогнозировании исходов у пациентов со спондилитом?

Как следует вести пациентов с сохраняющимся повышением уровня воспалительных маркеров после курса парентеральной антимикробной терапии?

Насколько полезен еженедельный контроль лабораторных маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) в динамике во время проведения антимикробной терапии у пациентов со спондилитом?

## Литература

1. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362(11):1022-1029.
2. Ablin G., Erickson T.C. Osteomyelitis of cervical vertebrae (and quadriplegia) secondary to urinary tract infection: case report and review of literature. *J Neurosurg*. 1958;15(4):455-459.
3. Abram S.R., Tedeschi A.A., Partain C.L., Blumenkopf B. Differential diagnosis of severe back pain using MRI. *South Med J*. 1988;81(12):1487-1492.
4. Gupta A., Kowalski T.J., Osmon D.R., et al. Long-term outcome of pyogenic vertebral osteomyelitis: a cohort study of 260 patients. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(3):ofu107.
5. Chew F.S., Kline M.J. Diagnostic yield of CT-guided percutaneous aspiration procedures in suspected spontaneous infectious diskitis. *Radiology*. 2001;218(1):211-214.
6. McHenry M.C., Easley K.A., Locker G.A. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis*. 2002;34(10):1342-1350.
7. Bettini N., Girardo M., Dema E., Cervellati S. Evaluation of conservative treatment of non specific spondylodiscitis. *Eur Spine J*. 2009;18(Suppl 1):143-150.
8. Jensen A.G., Espersen F., Skinhøj P., Rosdahl V.T., Frimodt-Møller N. Increasing frequency of vertebral osteomyelitis following *Staphylococcus aureus* bacteraemia in Denmark 1980-1990. *J Infect*. 1997;34(2):113-118.
9. Mylona E., Samarkos M., Kakalou E., Fanourgiakis P., Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39(1):10-17.
10. Corrah T.W., Enoch D.A., Aliyu S.H., Lever A.M. Bacteraemia and subsequent vertebral osteomyelitis: a retrospective review of 125 patients. *QJM*. 2011;104(3):201-207.
11. Livorsi D.J., Daver N.G., Atmar R.L., et al. Outcomes of treatment for hematogenous *Staphylococcus aureus* vertebral osteomyelitis in the MRSA ERA. *J Infect*. 2008;57(2):128-131.
12. Bhavan K.P., Kirmani N. Hematogenous vertebral osteomyelitis. *Mo Med*. 2009;106(4):277-282.
13. Chelsom J., Solberg C.O. Vertebral osteomyelitis at a Norwegian university hospital 1987-97: clinical features, laboratory findings and outcome. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(2):147-151.
14. Carragee E.J., Kim D., van der Vlugt T., Vittum D. The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine*. 1997;22(18):2089-2093.
15. Kowalski T.J., Berbari E.F., Huddleston P.M., Steckelberg J.M., Osmon D.R. Do follow-up imaging examinations provide useful prognostic information in patients with spine infection? *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):172-179.
16. Kowalski T.J., Berbari E.F., Huddleston P.M., Steckelberg J.M., Osmon D.R. *Propionibacterium acnes* vertebral osteomyelitis: seek and ye shall find? *Clin Orthop Relat Res*. 2007;461:25-30.
17. Brozek J.L., Akl E.A., Jaeschke R., et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy*. 2009;64(8):1109-1116.
18. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-1051.
19. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926.
20. Schünemann H.J., Schünemann A.H.J., Oxman A.D., et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-1110.
21. Grammatico L., Baron S., Rusch E., et al. Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002-2003. *Epidemiol Infect*. 2008;136(5):653-660.
22. CASE RECORDS of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; case 44012. *N Engl J Med*. 1958;258(1):42-45.
23. Sharma S.K., Jones J.O., Zeballos P.P., Irwin S.A., Martin T.W. The prevention of discitis during discography. *Spine J*. 2009;9(11):936-943.
24. Berbari E.F., Kanj S.S., Kowalski T.J., et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):e26-46.
25. Gasbarrini A.L., Bertoldi E., Mazzetti M., et al. Clinical features, diagnostic and therapeutic approaches to haematogenous vertebral osteomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2005;9(1):53-66.
26. Buranapanitkit B., Lim A., Geater A. Misdiagnosis in vertebral osteomyelitis: problems and factors. *J Med Assoc Thai*. 2001;84(12):1743-1750.
27. Hsiao M.-Y., Liang H.-W. Delayed diagnosis of vertebral osteomyelitis in a paraplegic patient. *Spinal Cord*. 2011;49(9):1020-1022.
28. Siemionow K., Lieberman I.H. Surgical approaches to metastatic spine disease. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2(3):192-196.
29. Torda A.J., Gottlieb T., Bradbury R. Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. *Clin Infect Dis*. 1995;20(2):320-328.
30. Skaf G.S., Domloj N.T., Fehlings M.G., et al. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *J Infect Public Health*. 2010;3(1):5-16.
31. Oztekin O., Calli C., Adibelli Z., et al. Brucellar spondylodiscitis: magnetic resonance imaging features with conventional sequences and diffusion-weighted imaging. *Radiol Med*. 2010;115(5):794-803.
32. Goertz C.E.C., Frasca S., Bohach G.A., et al. *Brucella* sp. vertebral osteomyelitis with intercurrent fatal *Staphylococcus aureus* toxigenic enteritis in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Vet Diagn Invest*. 2011;23(4):845-851.
33. Kraniotis P., Marangos M., Lekkou A., Romanos O., Solomou E. Brucellosis presenting as piriformis myositis: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:125.
34. Mrabet D., Mizouni H., Khiari H., et al. Brucellar spondylodiscitis affecting non-contiguous spine levels. *BMJ Case Rep*. 2011;10.1136/bcr.01.2011.3788.
35. Song K.-J., Yoon S.J., Lee K.-B. Cervical spinal brucellosis with epidural abscess causing neurologic deficit with negative serologic tests. *World Neurosurg*. 2012;78(3-4):375.e15-19.
36. Wong-Chung J.K., Naseeb S.A., Kaneker S.G., Aradi A.J. Anterior disc protrusion as a cause for abdominal symptoms in childhood discitis. A case report. *Spine*. 1999;24(9):918-920.
37. Siemionow K., Steinmetz M., Bell G., Ilasslan H., McLain R.F. Identifying serious causes of back pain: cancer, infection, fracture. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(8):557-566.
38. Jensen A.G., Espersen F., Skinhøj P., Frimodt-Møller N. Bacteremic *Staphylococcus aureus* spondylitis. *Arch Intern Med*. 1998;158(5):509-517.
39. Schininà V., Rizzi E.B., Rovighi L., et al. Infectious spondylodiscitis: magnetic resonance imaging in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Clin Imaging*. 2001;25(5):362-367.
40. Bozgeyik Z., Ozdemir H., Demirdag K., et al. Clinical and MRI findings of brucellar spondylodiscitis. *Eur J Radiol*. 2008;67(1):153-158.
41. Ledermann H.P., Schweitzer M.E., Morrison W.B., Carrino J.A. MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? *Radiology*. 2003;228(2):506-514.
42. Dagirmanjian A., Schils J., McHenry M., Modic M.T. MR imaging of vertebral osteomyelitis revisited. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(6):1539-1543.
43. Ozaksoy D., Yücesoy K., Yücesoy M., et al. Brucellar spondylitis: MRI findings. *Eur Spine J*. 2001;10(6):529-533.
44. Dunbar J.A., Sandoe J.A., Rao A.S., et al. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clin Radiol*. 2010;65(12):974-981.
45. Love C., Patel M., Lonner B.S., Tomas M.B., Palestro C.J. Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging. *Clin Nucl Med*. 2000;25(12):963-977.
46. Palestro C.J., Torres M.A. Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med*. 1997;27(4):334-345.

47. Datz F.L. Indium-111-labeled leukocytes for the detection of infection: current status. *Semin Nucl Med.* 1994;24(2):92-109.
48. Ohtori S., Suzuki M., Koshi T., et al. 18F-fluorodeoxyglucose-PET for patients with suspected spondylitis showing Modic change. *Spine.* 2010;35(26):E1599-1603.
49. Lee A., Mirrett S., Reller L.B., Weinstein M.P. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol.* 2007;45(11):3546-3548.
50. Patel R., Vetter E.A., Harmsen W.S., et al. Optimized pathogen detection with 30- compared to 20-milliliter blood culture draws. *J Clin Microbiol.* 2011;49(12):4047-4051.
51. Araj G.F., Kattar M.M., Fattouh L.G., Bajakian K.O., Kobeissi S.A. Evaluation of the PANBIO Brucella immunoglobulin G (IgG) and IgM enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of human brucellosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2005;12(11):1334-1335.
52. Skaf G.S., Kanafani Z.A., Araj G.F., Kanj S.S. Non-pyogenic infections of the spine. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(2):99-105.
53. Herron L.D., Kissel P., Smilovitz D. Treatment of coccidioidal spinal infection: experience in 16 cases. *J Spinal Disord.* 1997;10(3):215-222.
54. Sapico F.L., Montgomerie J.Z. Vertebral osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1990;4(3):539-550.
55. Kelesidis T., Theodoros K., Tsodras S., Sotirios T. Successful treatment of azole-resistant *Candida* spondylodiscitis with high-dose caspofungin monotherapy. *Rheumatol Int.* 2012;32(9):2957-2958.
56. Joshi T.N. *Candida albicans* spondylodiscitis in an immunocompetent patient. *J Neurosci Rural Pract.* 2012;3(2):221-222.
57. Jorge V.C., Cardoso C., Noronha C., et al. "Fungal spondylodiscitis in a non-immunocompromised patient." *BMJ Case Rep.* 2012;10.1136/bcr.12.2011.5337.
58. Werner B.C., Hogan M.V., Shen F.H. *Candida lusitanae* discitis after discogram in an immunocompetent patient. *Spine J.* 2011;11(10):e1-6.
59. Rachapalli S.M., Malaiya R., Mohd T.A., Hughes R.A. Successful treatment of *Candida* discitis with 5-flucytosine and fluconazole. *Rheumatol Int.* 2010;30(11):1543-1544.
60. Cho K., Lee S.-H., Kim E.-S., Eoh W. *Candida parapsilosis* spondylodiscitis after lumbar discectomy. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;47(4):295-297.
61. Moon H.H., Kim J.H., Moon B.G., Kim J.S. Cervical spondylodiscitis caused by *Candida albicans* in non-immunocompromised patient. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008;43(1):45-47.
62. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W., et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327-360.
63. Chapman S.W., Dismukes W.E., Proia L.A., et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(12):1801-1812.
64. Galgani J.N., Ampel N.M., Blair J.E., et al. Coccidioidomycosis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1217-1223.
65. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(5):503-535.
66. Wheat L.J., Freifeld A.G., Kleiman M.B., et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45(7):807-825.
67. Ramos A., Huddleston P.M., Patel R., Vetter E., Berbari E.F. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: a cohort study and review of the literature. *Open J Orthop.* 2013;3:81-89.
68. De Backer A.I., Mortelé K.J., Vanschoubroek I.J., et al. Tuberculosis of the spine: CT and MR imaging features. *JBR-BTR.* 2005;88(2):92-97.
69. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):340-354.
70. Yuan K., Zhong Z., Zhang Q., Xu S., Chen J. Evaluation of an enzyme-linked immunospot assay for the immunodiagnosis of atypical spinal tuberculosis (atypical clinical presentation/atypical radiographic presentation) in China. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(5):529-537.
71. Michel S.C.A., Pfirrmann C.W.A., Boos N., Hodler J. CT-guided core biopsy of subchondral bone and intervertebral space in suspected spondylodiscitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186(4):977-980.
72. de Lucas E.M., González Mandly A., Gutiérrez A., et al. CT-guided fine-needle aspiration in vertebral osteomyelitis: true usefulness of a common practice. *Clin Rheumatol.* 2009;28(3):315-320.
73. Kornblum M.B., Wesolowski D.P., Fischgrund J.S., Herkowitz H.N. Computed tomography-guided biopsy of the spine. A review of 103 patients. *Spine.* 1998;23(1):81-85.
74. Sehn J.K., Gilula L.A. Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. *Eur J Radiol.* 2012;81(5):940-946.
75. Fouquet B., Goupille P., Gobert F., et al. Infectious discitis diagnostic contribution of laboratory tests and percutaneous discostebral biopsy. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996; 63(1):24-29.
76. Olscamp A., Rollins J., Tao S.S., Ebraheim N.A. Complications of CT-guided biopsy of the spine and sacrum. *Orthopedics.* 1997;20(12):1149-1152.
77. Jensen A.G. *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Dan Med Bull.* 2003;50(4):423-438.
78. Greig J.M., Wood M.J. *Staphylococcus lugdunensis* vertebral osteomyelitis. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9(11):1139-1141.
79. Murdoch D.R., Everts R.J., Chambers S.T., Cowan I.A. Vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus lugdunensis*. *J Clin Microbiol.* 1996;34(4):993-994.
80. Cervan A.M., Colmenero J. de D., Del Arco A., Villanueva F., Guerado E. Spondylodiscitis in patients under haemodialysis. *Int Orthop.* 2012;36(2):421-426.
81. Faria B., Canto Moreira N., Sousa T.C., et al. Spondylodiscitis in hemodialysis patients: a case series. *Clin Nephrol.* 2011;76(5):380-387.
82. Solera J., Lozano E., Martínez-Alfaro E., et al. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis.* 1999;29(6):1440-1449.
83. Binnicker M.J., Theel E.S., Larsen S.M., Patel R. A high percentage of serum samples that test reactive by enzyme immunoassay for anti-Brucella antibodies are not confirmed by the standard tube agglutination test. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(8):1332-1334.
84. Rankine J.J., Barron D.A., Robinson P., Millner P.A., Dickson R.A. Therapeutic impact of percutaneous spinal biopsy in spinal infection. *Postgrad Med J.* 2004;80(948):607-609.
85. Hassoun A., Taur Y., Singer C. Evaluation of thin needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of vertebral osteomyelitis (VO). *Int J Infect Dis.* 2006;10(6):486-487.
86. Kim C.-J., Song K.-H., Park W.B., et al. Microbiologically and clinically diagnosed vertebral osteomyelitis: impact of prior antibiotic exposure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2122-2124.
87. Marschall J., Bhavan K.P., Olsen M.A., et al. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):867-872.
88. Trampuz A., Piper K.E., Jacobson M.J., et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007;357(7):654-663.
89. Grados F., Lescure F.X., Senneville E., et al. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine.* 2007;74(2):133-139.
90. Mete B., Kurt C., Yilmaz M.H., et al. Vertebral osteomyelitis: eight years' experience of 100 cases. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3591-3597.
91. Sakkas L.I., Davas E.M., Kapsalaki E., et al. Hematogenous spinal infection in central Greece. *Spine.* 2009;34(15):E513-518.
92. Memish Z.A., Balkhy H.H. Brucellosis and international travel. *J Travel Med.* 2004;11(1):49-55.
93. Colmenero J.D., Ruiz-Mesa J.D., Plata A., et al. Clinical findings, therapeutic approach, and outcome of brucellar vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):426-433.
94. Froissart A., Pagnoux C., Chérin P. Lymph node paradoxical enlargement during treatment for tuberculous spondylodiscitis (Pott's disease). *Joint Bone Spine.* 2007;74(3):292-295.

95. Gouliouris T., Aliyu S.H., Brown N.M. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(Suppl 3):iii11-24.
96. Lifeso R. Atlanto-axial tuberculosis in adults. *J Bone Joint Surg Br.* 1987;69(2):183-187.
97. Berk R.H., Yazici M., Atabay N., et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in formaldehyde solution-fixed, paraffin-embedded tissue by polymerase chain reaction in Pott's disease. *Spine.* 1996;21(17):1991-1995.
98. Kim C.-J., Song K.-H., Jeon J.-H., et al. A comparative study of pyogenic and tuberculous spondylodiscitis. *Spine.* 2010;35(21):E1096-1100.
99. Colmenero J.D., Jiménez-Mejías M.E., Sánchez-Lora F.J., et al. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(12):709-715.
100. Arizono T., Oga M., Shiota E., Honda K., Sugioka Y. Differentiation of vertebral osteomyelitis and tuberculous spondylitis by magnetic resonance imaging. *Int Orthop.* 1995;19(5):319-322.
101. Petitjean G., Fluckiger U., Schären S., Laifer G. Vertebral osteomyelitis caused by non-tuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10(11):951-953.
102. Josephson C.B., Al-Azri S., Smyth D.J., Haase D., Johnston B.L. A case of Pott's disease with epidural abscess and probable cerebral tuberculoma following Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010;21(1):e75-78.
103. Bhavan K.P., Marschall J., Olsen M.A., et al. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis.* 2010;10:158.
104. Turunc T., Demiroglu Y.Z., Uncu H., Colakoglu S., Arslan H. A comparative analysis of tuberculous, brucellar and pyogenic spontaneous spondylodiscitis patients. *J Infect.* 2007;55(2):158-163.
105. Fuursted K., Arpi M., Lindblad B.E., Pedersen L.N. Broad-range PCR as a supplement to culture for detection of bacterial pathogens in patients with a clinically diagnosed spinal infection. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(10):772-777.
106. Navarro E., Segura J.C., Castaño M.J., Solera J. Use of real-time quantitative polymerase chain reaction to monitor the evolution of *Brucella melitensis* DNA load during therapy and post-therapy follow-up in patients with brucellosis. *Clin Infect Dis.* 2006;42(9):1266-1273.
107. Navarro-Martínez A., Navarro E., Castaño M.J., Solera J. Rapid diagnosis of human brucellosis by quantitative real-time PCR: a case report of brucellar spondylitis. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(1):385-387.
108. Chen S.C.A., Halliday C.L., Meyer W. A review of nucleic acid-based diagnostic tests for systemic mycoses with an emphasis on polymerase chain reaction-based assays. *Med Mycol.* 2002;40(4):333-357.
109. Lis E., Bilsly M.H., Pisinski L., et al. Percutaneous CT-guided biopsy of osseous lesion of the spine in patients with known or suspected malignancy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(9):1583-1588.
110. Wu J.S., Gorbachova T., Morrison W.B., Haims A.H. Imaging-guided bone biopsy for osteomyelitis: are there factors associated with positive or negative cultures? *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1529-1534.
111. Babu N.V., Titus V.T., Chittaranjan S., et al. Computed tomographically guided biopsy of the spine. *Spine.* 1994;19(21):2436-2442.
112. Peh W. CT-guided percutaneous biopsy of spinal lesions. *Biomed Imaging Interv J.* 2006;2(3):e25.
113. Priest D.H., Peacock J.E. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *South Med J.* 2005;98(9):854-862.
114. Yang S.-C., Fu T.-S., Chen L.-H., et al. Percutaneous endoscopic discectomy and drainage for infectious spondylitis. *Int Orthop.* 2007;31(3):367-373.
115. Cotty P., Fouquet B., Pleskof L., et al. Vertebral osteomyelitis: value of percutaneous biopsy. 30 cases. *J Neuroradiol.* 1988;15(1):13-21.
116. Parker L.M., McAfee P.C., Fedder I.L., Weis J.C., Geis W.P. Minimally invasive surgical techniques to treat spine infections. *Orthop Clin North Am.* 1996;27(1):183-199.
117. Staatz G., Adam G.B., Keulers P., Vorwerk D., Günther R.W. Spondylodiskitische Abszesse: CT-guided percutaneous catheter drainage. *Radiology.* 1998;208(2):363-367.
118. Vinicoff P.G., Gutschik E., Hansen S.E., Karle A., Rieneck K. [CT-guided spinal biopsy in spondylodiscitis]. *Ugeskr Laeg.* 1998;160(41):5931-5934.
119. Haaker R.G., Senkal M., Kielich T., Krämer J. Percutaneous lumbar discectomy in the treatment of lumbar discitis. *Eur Spine J.* 1997;6(2):98-101.
120. Ito M., Abumi K., Kotani Y., Kadoya K., Minami A. Clinical outcome of posterolateral endoscopic surgery for pyogenic spondylodiscitis: results of 15 patients with serious comorbid conditions. *Spine.* 2007;32(2):200-206.
121. Yang S.-C., Fu T.-S., Chen L.-H., Chen W.-J., Tu Y.-K. Identifying pathogens of spondylodiscitis: percutaneous endoscopy or CT-guided biopsy. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(12):3086-3092.
122. Viale P., Furlanut M., Scudeller L., et al. Treatment of pyogenic (non-tuberculous) spondylodiscitis with tailored high-dose levofloxacin plus rifampicin. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33(4):379-382.
123. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):285-292.
124. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation.* 2005;111(23):e394-434.
125. Graninger W., Ragette R. Nosocomial bacteremia due to *Enterococcus faecalis* without endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1992;15(1):49-57.
126. Tice A.D., Rehm S.J., Dalovisio J.R., et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1651-1672.
127. Bernard L., Dinh A., Ghout I., et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9971):875-882.
128. Legrand E., Flipo R.M., Guggenbuhl P., et al. Management of nontuberculous infectious discitis. treatments used in 110 patients admitted to 12 teaching hospitals in France. *Joint Bone Spine.* 2001;68(6):504-509.
129. Roblot F., Besnier J.M., Juhel L., et al. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(5):269-277.
130. Babouee Flury B., Elzi L., Kolbe M., et al. Is switching to an oral antibiotic regimen safe after 2 weeks of intravenous treatment for primary bacterial vertebral osteomyelitis? *BMC Infect Dis.* 2014;14:226.
131. Lazzarini L., Lipsky B.A., Mader J.T. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis.* 2005;9(3):127-138.
132. Lazzarini L., De Lalla F., Mader J.T. Long Bone Osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2002;4(5):439-445.
133. Gentry L.O. Antibiotic therapy for osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1990;4(3):485-499.
134. Carek P.J., Dickerson L.M., Sack J.L. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician.* 2001;63(12):2413-2420.
135. Daver N.G., Shelburne S.A., Atmar R.L., et al. Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect.* 2007;54(6):539-544.
136. Rissing J.P. Antimicrobial therapy for chronic osteomyelitis in adults: role of the quinolones. *Clin Infect Dis.* 1997;25(6):1327-1333.
137. Swiontkowski M.F., Hanel D.P., Vedder N.B., Schwappach J.R. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81(6):1046-1050.
138. American Thoracic Society, CDC, Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* 2003;52(RR-11):1-77.
139. Chen W.-H., Jiang L.-S., Dai L.-Y. Surgical treatment of pyogenic vertebral

- osteomyelitis with spinal instrumentation. *Eur Spine J.* 2007;16(9):1307-1316.
140. Valancius K., Hansen E.S., Høy K., et al. Failure modes in conservative and surgical management of infectious spondylodiscitis. *Eur Spine J.* 2013;22(8):1837-1844.
141. Kulowski J. THE ORR TREATMENT OF PYOGENIC OSTEOMYELITIS. *Ann Surg.* 1936;103(4):613-624.
142. Carragee E.J. Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79(6):874-880.
143. Nolla J.M., Ariza J., Gómez-Vaquero C., et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):271-278.
144. Wang Q., Babyn P., Branson H., et al. Utility of MRI in the follow-up of pyogenic spinal infection in children. *Pediatr Radiol.* 2010;40(1):118-130.
145. Carragee E.J. Instrumentation of the infected and unstable spine: a review of 17 cases from the thoracic and lumbar spine with pyogenic infections. *J Spinal Disord.* 1997;10(4):317-324.
146. Solis Garcia del Pozo J., Vives Soto M., Solera J. Vertebral osteomyelitis: long-term disability assessment and prognostic factors. *J Infect.* 2007;54(2):129-134.
147. O'Daly B.J., Morris S.F., O'Rourke S.K. Long-term functional outcome in pyogenic spinal infection. *Spine.* 2008;33(8):E246-253.
148. Kowalski T.J., Layton K.F., Berbari E.F., et al. Follow-up MR imaging in patients with pyogenic spine infections: lack of correlation with clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(4):693-699.
149. Carragee E.J. The clinical use of magnetic resonance imaging in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine.* 1997;22(7):780-785.
150. Khan M.H., Smith P.N., Rao N., Donaldson W.F. Serum C-reactive protein levels correlate with clinical response in patients treated with antibiotics for wound infections after spinal surgery. *Spine J.* 2006;6(3):311-315.
151. Yoon S.H., Chung S.K., Kim K.-J., et al. Pyogenic vertebral osteomyelitis: identification of microorganism and laboratory markers used to predict clinical outcome. *Eur Spine J.* 2010;19(4):575-582.
152. Veillard E., Guggenbuhl P., Morcet N., et al. Prompt regression of paravertebral and epidural abscesses in patients with pyogenic discitis. Sixteen cases evaluated using magnetic resonance imaging. *Joint Bone Spine.* 2000;67(3):219-227.
153. Euba G., Narváez J.A., Nolla J.M., et al. Long-term clinical and radiological magnetic resonance imaging outcome of abscess-associated spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis under conservative management. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38(1):28-40.
154. Zarrouk V., Feydy A., Sallès F., et al. Imaging does not predict the clinical outcome of bacterial vertebral osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(2):292-295.