

Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей

С.А. Божкова¹, А.Р. Касимова^{1,2}, Р.М. Тихилов^{1,3}, Е.М. Полякова¹, А.Н. Рукина¹, В.В. Шабанова¹, В.Н. Ливенцов¹

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Остеомиелит до настоящего времени остается одним из самых трудноизлечимых заболеваний. Характер возбудителя и его резистентность к антибиотикам значимо влияют на исход и стоимость лечения. **Цель исследования** — выявить динамику спектра и резистентности к антибиотикам ведущих возбудителей ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции за период 2012–2017 гг. **Материал и методы.** Ретроспективно проанализирована структура возбудителей, выделенных из очага инфекции от 2774 пациентов с перипротезной инфекцией и хроническим остеомиелитом. Была изучена резистентность к антибиотикам ведущих возбудителей, которые занимали в видовой структуре более 4%. Сравнительный анализ изменения спектра возбудителей и антибиотикорезистентности проводили по периодам 2012–2013, 2014–2015 и 2016–2017 гг. Эпидемиологический анализ выполняли в программе «Система микробиологического мониторинга «Микроб-2». Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением Z-критерия. **Результаты.** От 2774 пациентов с ортопедической инфекцией было выделено 4359 штаммов, в структуре которых 73,5% занимали *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. и представители сем. Enterobacteriaceae. В 27% случаях были идентифицированы микроорганизмы других видов. Микробные ассоциации идентифицированы в 19,4% случаев. В структуре ведущих грамположительных возбудителей выявлено значительное снижение частоты выделения *S. aureus*, при этом существенно возросла доля *S. epidermidis*. Среди ведущих грамотрицательных патогенов выявлено значимое увеличение доли представителей сем. Enterobacteriaceae, на фоне уменьшения доли *Acinetobacter* sp. и *P. aeruginosa*. Уровень резистентности MSSA к исследуемым антибиотикам колебался от 0,1 до 8,8%, для MSSE разброс составил от 1,9 до 16,7%. Установлена негативная динамика роста резистентности неферментирующих бактерий. При этом штаммы *Acinetobacter* sp. демонстрировали большую устойчивость к тестируемым антибиотикам в сравнении с *P. aeruginosa*. **Заключение.** Установлено увеличение роли *S. epidermidis* и *K. pneumoniae* в этиологии ортопедической инфекции. Выявленный рост устойчивости микробных возбудителей к большинству тестируемых и применяемых антибиотиков следует учитывать при назначении эмпирической антибактериальной терапии. Крайне высокая частота резистентности грамотрицательных бактерий к цефалоспорином и фторхинолонам исключает возможность их эмпирического применения, что требует введения карбапенемов в стартовые схемы терапии. Высокая устойчивость к фторхинолонам ограничивает возможности пероральной антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, остеомиелит, ведущие возбудители, устойчивость к антибиотикам.

Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В., Ливенцов В.Н. Неблагоприятные тенденции в этиологии ортопедической инфекции: результаты 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей. *Травматология и ортопедия России*. 2018;24(4):20-31. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.

Cite as: Bozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V., Liventsov V.N. . [Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens.]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2018;24(4): 20-31. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.

✉ Касимова Алина Рашидовна / Alina R. Kasimova; e-mail: arkasimova@rniito.ru

Рукопись поступила/Received: 04.09.2018. Принята в печать/Accepted for publication: 05.10.2018.

Adverse Trends in the Etiology of Orthopedic Infection: Results of 6-Year Monitoring of the Structure and Resistance of Leading Pathogens

S.A. Bozhkova¹, A.R. Kasimova^{1,2}, R.M. Tikhilov^{1,3}, E.M. Polyakova¹, A.N. Rukina¹, V.V. Shabanova¹, V.N. Liventsov¹

¹ Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

³ Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Osteomyelitis remains one of the most intractable diseases. The nature of the pathogen and its resistance to antibiotics significantly affect the outcome and cost of treatment. **The aim of the study:** to analyze the dynamics of the spectrum and antibiotic resistance of the leading pathogens of orthopedic infection for the period 2012–2017. **Material and methods.** The structure of pathogens isolated from the focus of infection from 2774 patients with periprosthetic infection and chronic osteomyelitis was retrospectively analyzed. Antibiotic resistance of the leading pathogens that occupied more than 4% in the species structure was studied. Comparative analysis of changes in the spectrum of pathogens and antibiotic resistance was carried out for the periods 2012–2013, 2014–2015 and 2016–2017. Epidemiological analysis was performed in the program „microbiological monitoring system” Microbe-2. Statistical processing of the obtained data was carried out using the Z-criterion. **Results.** From 2774 patients with orthopedic infection have been isolated 4359 strains, in the structure of which about 73.5% were occupied by *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.* representatives of the family Enterobacteriaceae. In 27% of the cases, microorganisms of other species were identified. Microbial associations were identified in 19.4% of cases. In the structure of the leading Gram(+) pathogens, a significant decrease in the incidence of *S. aureus* was detected, while the share of *S. epidermidis* increased significantly. Among the leading Gram(-) microorganisms, a significant increase in the proportion of representatives of the fam. Enterobacteriaceae was found, against the background of a decrease in the share of *Acinetobacter sp.* and *P. aeruginosa*. The level of resistance of MSSA to the studied antibiotics ranged from 0.1 to 8.8%, for MSSE the spread was from 1.9 to 16.7%. Negative dynamics of growth of resistance of non-fermenting bacteria is established. The strains of *Acinetobacter sp.* demonstrated greater resistance to tested antibiotics in comparison with *P. aeruginosa*. **Conclusion.** An increase in the role of *S. epidermidis* and *K. pneumoniae* in the etiology of orthopedic infection was established. The revealed increase in the resistance of microbial pathogens to most tested and used antibiotics should be taken into account in the appointment of empirical antibiotic therapy. The extremely high frequency of resistance of gram-negative bacteria to cephalosporins and fluoroquinolones excludes the possibility of their empirical use, which requires the management of carbapenems in the starting treatment regimens. High resistance to fluoroquinolones limits the ability of oral antibiotic therapy in patients with periprosthetic infection.

Keywords: periprosthetic infection, osteomyelitis, leading pathogens, antibiotic resistance.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: the study was done in accordance with the government order..

Введение

Несмотря на то, что первое описание инфекции костей было дано еще в эпоху Гиппократ, остеомиелит до настоящего времени остается одним из наиболее трудноизлечимых заболеваний. Возрастающая медико-социальная значимость этой патологии во многом определяется увеличением числа ортопедических операций с использованием имплантатов. Нельзя не упомянуть в этой связи и увеличение количества операций по эндопротезированию крупных суставов [1–3]. Первичное тотальное эндопротезирование (ЭП) тазобедренного и коленного суставов является одной из наиболее распространенных операций

в ортопедической хирургии. Прогнозируется, что спрос на эти вмешательства значительно возрастет в ближайшие два десятилетия [4, 5]. Одним из самых разрушительных осложнений эндопротезирования является глубокая инфекция области хирургического вмешательства — перипротезная инфекция (ППИ), являющаяся частным случаем имплантат-ассоциированной инфекции (ИАИ). Развитие этого осложнения значительно увеличивает срок госпитализации, приводит к дополнительным финансовым расходам на лечение, в ряде случаев заканчивается хронизацией инфекционного процесса и развитием остеомиелита. В настоящее время исследователи отмечают, что на долю

инфекции приходится 15% в спектре причин ревизионного эндопротезирования крупных суставов [6], а в структуре ранних ревизий тазобедренного сустава этот показатель достигает 64% [7], в то время как частота развития перипротезной инфекции после первичных операций составляет менее 2%.

Золотистый стафилококк и коагулазонегативные стафилококки (КНС) более чем в половине случаев являются причинами ИАИ, грамотрицательные бактерии (Грам(-)) ответственны за 5–23% случаев ортопедической инфекции, особенно среди пожилых людей [8–10]. Патогенез инфекции, обусловленный грамотрицательными и грамположительными (Грам(+)) патогенами, связан с формированием биопленок на компонентах эндопротеза, которые защищают бактерии от противомикробных агентов и иммунной системы хозяина [11]. Известно, что клинические исходы инфекций протезированного сустава, вызванные Грам(-) бактериями, менее благоприятны [12–14]. Выделение устойчивых к антибиотикам штаммов Грам(-) бактерий от пациентов с перипротезной инфекцией также вызывает серьезную озабоченность. Например, наличие у возбудителей резистентности к фторхинолонам при острой ППИ связано с неуспешной санацией и необходимостью удаления эндопротеза [15].

Мониторинг возбудителей инфекции и их антибиотикочувствительности является одним из основных инструментов, позволяющих своевременно корректировать схемы эмпирической антибактериальной терапии, разрабатывать меры по сдерживанию резистентности и контролировать их эффективность.

Цель исследования — выявить динамику спектра и резистентности к антибиотикам ведущих возбудителей ортопедической имплантат-ассоциированной инфекции за период 2012–2017 гг.

Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ этиологической структуры с определением спектра ведущих возбудителей ИАИ у 2774 пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии РНИИТО им. Р.Р. Вредена по поводу припротезной инфекции (73,5%) и хронического послеоперационного и посттравматического остеомиелита (26,5%) с 1 января 2012 по 31 декабря 2017 г. Положительный рост микроорганизмов был получен в 68,7% случаев.

К ведущим возбудителям относили микроорганизмы, доля которых в видовой структуре составила более 4%. Проанализированы антибиотикограммы штаммов ведущих возбудителей ИАИ, выделенных из тканевых биоптатов, аспиратов и удаленных металлоконструкций (эндопротезов, винтов, пластин, цементных спейсеров и др.).

Штаммы бактерий с идентичной фенотипической чувствительностью к антибиотикам, выделенные из разных биологических материалов от одного пациента, учитывались однократно.

Идентификацию возбудителей осуществляли в соответствии со стандартными ручными методиками, принятыми в лаборатории, а также проводили автоматическую идентификацию на панелях Microplate (Erba Lachema) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия). Определение чувствительности к антибиотикам проводили диск-диффузионным методом с использованием агара Мюллера-Хинтон (Oxoid, Великобритания), дисков с антибиотиками (Oxoid, Великобритания), а также методом минимальных ингибирующих концентраций с помощью E-тестов (Oxoid, Великобритания) и автоматического анализатора VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция). Оценка чувствительности к антибиотикам проводили в соответствии с критериями EUCAST (2012–2017 гг.). Сравнительный анализ изменения спектра возбудителей и антибиотикорезистентности проводили по периодам 2012–2013, 2014–2015 и 2016–2017 гг.

Эпидемиологический анализ результатов исследования выполняли с применением программы «Система микробиологического мониторинга „Микроб-2“» (МедПроект-3, 2002–2016); статистическую обработку — с помощью MS Office Excel 2007 (Microsoft, США).

Для статистического анализа полученных данных был использован Z-критерий стандартного нормального распределения для оценки разности между долями.

Результаты

За изученный период от 2774 пациентов с ортопедической инфекцией было выделено 4359 штаммов, в структуре которых 73,5% ($n = 3205$) занимали *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. и представители сем. Enterobacteriaceae: *K. pneumoniae*, *E. coli* и *E. cloacae*, которые и были отнесены к ведущим возбудителям. В 27% случаях были идентифицированы микроорганизмы других видов. Микробные ассоциации (комбинация от 2 до 4 возбудителей) принимали участие в этиологии инфекции в 19,4% случаев.

В структуре ведущих Грам(+) возбудителей ИАИ выявлено значительное ($p < 0,01$) снижение частоты выделения *S. aureus* с 34,5% в 2012–2013 гг. до 28,6% в 2016–2017 гг., в том числе ($p < 0,05$) и метициллинорезистентных штаммов (MRSA) (рис. 1).

При этом существенно ($p < 0,01$) возросла доля *S. epidermidis* — с 18,4% до 22,5%, однако рост частоты выделения метициллинорезистентных изолятов (MRSE) был незначительным. В период 2016–2017 гг. штаммы, устойчивые к мети-

циллину (MR), составили 16,4 и 62,7% от *S. aureus* и *S. epidermidis* соответственно. Существенных изменений в динамике доли энтерококков не было установлено, данный показатель составил для *E. faecalis* 4,9–4,4% в течение всего периода наблюдения.

При анализе структуры ведущих Грам(-) патогенов обращает на себя внимание значимое ($p < 0,05$) увеличение доли представителей сем. Enterobacteriaceae: с 6,6% в 2012–2013 гг. до 8,7% в 2016–2017 гг. на фоне существенного уменьшения доли *Acinetobacter* sp. и тенденции к снижению доли *P. aeruginosa* (рис. 2).

Видовой анализ позволил выявить статистически значимый рост ($p < 0,01$) доли *K. pneumoniae* с 46,9 до 63,8% и снижение доли *E. cloacae* с 36,7 до 12,6% в спектре ведущих представителей сем. Enterobacteriaceae (табл. 1).

Сравнительный анализ антибиотикограмм изолятов стафилококков, чувствительных и устойчивых к метициллину, показал, что последние, вне

зависимости от видовой принадлежности, характеризуются высокой перекрестной резистентностью к большинству тестируемых антибиотиков (табл. 2). Уровень резистентности штаммов MSSA к исследуемым антибиотикам был в целом невысок и колебался от 0,1 до 8,8%, для изолятов MSSE разброс данного показателя составил от 1,9 до 16,7%. Вне зависимости от чувствительности к метициллину среди *S. epidermidis* в сравнении с *S. aureus* существенно чаще ($p < 0,05$) встречались изоляты резистентные к гентамицину, фторхинолонам, ко-тримоксазолу, эритромицину, клиндамицину и фузидиевой кислоте. Кроме того, изоляты MSSE значимо ($p < 0,05$) чаще MSSA демонстрировали устойчивость к рифампицину и тетрациклину.

Штаммов стафилококков, устойчивых к ванкомицину и линезолиду, за период наблюдения выявлено не было. Помимо указанных антибиотиков наиболее активными в отношении MR-штаммов были фузидиевая кислота и фосфомицин.

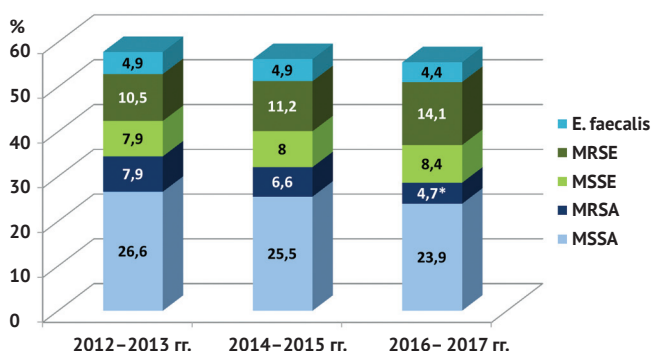


Рис. 1. Спектр ведущих Грам(+) возбудителей ИАИ в анализируемые периоды времени
* — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.

Fig. 1. Spectrum of the leading Gram(+) causative agents of IAI in the analyzed periods of time
* — $p < 0,05$ compared with the period of 2012–2013

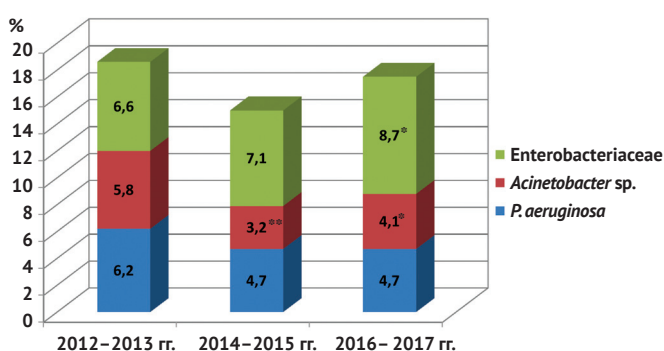


Рис. 2. Спектр ведущих Грам(-) возбудителей ИАИ бактерий в анализируемые периоды времени
* — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.
** — $p < 0,01$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.

Fig. 2. Spectrum of the leading Gram(-) causative agents of bacteria IAI in the analyzed periods of time
* — $p < 0,05$ compared with the period of 2012–2013
** — $p < 0,01$ in comparison with the period of 2012–2013

Динамика доли ведущих возбудителей из сем. Enterobacteriaceae

Таблица 1

Вид микроорганизма	2012–2013	2014–2015	2016–2017
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46 (46,9%)	46 (44,7%)	81 (63,8%) ^{1*, 2*}
<i>Escherichia coli</i>	16 (16,4%)	24 (23,3%)	30 (23,6%)
<i>Enterobacter cloacae</i>	36 (36,7%)	33 (32,0%)	16 (12,6%) ^{1*, 2}
Итого	98 (100%)	103 (100%)	127 (100%)

1* — $p < 0,01$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.; 2 — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2014–2015 гг.; 2* — $p < 0,01$ в сравнении с периодом 2014–2015 гг.

Таблица 2

Уровень резистентности *S. aureus* и *S. epidermidis* в зависимости от их чувствительности к метициллину

Наименование АМП	MSSA, n = 1102	MRSA, n = 283	MSSE, n = 341	MRSE, n = 507
Цефокситин	0	100	0	100
Оксациллин	0	100	0	100
Гентамицин	2,5	74,1 ^{s*}	15,7 ^a	77 ^{s*}
Моксифлоксацин	1,1	81,1 ^{s*}	5,8 ^a	44 ^{s*,a*}
Левифлоксацин	1,6	80,0 ^{s*}	16,7 ^a	59,3 ^{s*,a}
Ципрофлоксацин	2,6	86,9 ^{s*}	10,3 ^a	61,2 ^{s*,a*}
Ко-тримоксазол	0,0	5,0 ^{s*}	14 ^{a*}	39,1 ^{s*,a*}
Рифампицин	2,5	31,9 ^{s*}	4,2	19,2 ^{s*,a*}
Тетрациклин	8,8	45,0 ^{s*}	12,5	35,7 ^{s*,a}
Эритромицин	6,4	50,0 ^{s*}	35 ^{a*}	62,5 ^{s*,a*}
Клиндамицин	2,0	48,9 ^{s*}	5,2 ^{a*}	29,3 ^{s*,a*}
Фузидиевая кислота	0,0	0,0	1,9 ^a	15 ^{s,a*}
Фосфомицин	0,1	10,5 ^{s*}	11,5	11,6
Линезолид	0,0	0,0	0	0
Ванкомицин	0,0	0,0	0	0

s — $p < 0,05$ в сравнении с метициллиночувствительными (MS) штаммами данного вида; s* — $p < 0,01$ в сравнении с метициллиночувствительными (MS) штаммами данного вида; a — $p < 0,05$ в сравнении с *S. aureus*; a* — $p < 0,01$ в сравнении с *S. aureus*.

Анализ динамики уровня резистентности штаммов стафилококков показал, что за период наблюдения частота выделения MRSA значительно снизилась с 22,9 до 16,5% ($p < 0,05$), в то время как для MRSE выявлена тенденция к росту данного показателя с 56,6 до 63,3% ($p > 0,05$). Уровень резистентности MRSA в целом изменялся статистически незначимо. Однако обращает на себя внимание рост устойчивости к рифампицину с 29,8 до 39%. В отношении всех тестируемых антибиотиков устойчивость штаммов MSSA не превышала 4% (табл. 3), за исключением тетрациклина и эритромицина, в отношении которых данный показатель колебался в пределах 7,2–10,4% и 6,7–7,8% соответственно.

С 2012–2013 гг. к концу периода наблюдения значимо ($p < 0,05$) снизилась устойчивость MSSE к гентамицину: с 18,3 до 10% (табл. 4). Аналогичная, но не столь значительная тенденция была определена и для MRSE — с 83,8 до 72,1% ($p > 0,05$). Существенно ($p < 0,05$) возросла резистентность MSSE к моксифлоксацину (с 2,5 до 10%) и фосфомицину (с 3,8 до 15,2%). Кроме того, последний значимо ($p < 0,05$) снизил свою активность и в отношении MRSE изолятов.

Все выделенные за период наблюдения штаммы *E. faecalis* ($n = 102$) были чувствительны к ампициллину, имипенему, линезолиду и тигециклину. В период 2016–2017 гг. был выделен единственный резистентный к ванкомицину штамм *E. faecalis*. Дополнительное тестирование показало, что МИК ванкомицина для данного штамма составила более 256 мкг/мл. Отмечено статистически незначимое нарастание устойчивости к ко-тримоксазолу с 32,4 до 51,7% и снижение — к ципрофлоксацину с 64,5 до 49,2%.

Наиболее активным антибиотиком в отношении представителей неферментирующих бактерий был колистин, к которому были чувствительны все включенные в исследование изоляты *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* sp. Установлена негативная динамика роста резистентности штаммов *P. aeruginosa* ко всем тестируемым антибиотикам за исключением колистина (рис. 3). При этом статистически значимым ($p < 0,05$) было увеличение доли устойчивых изолятов к цефалоспорином 3–4 поколения, имипенему, меропенему, левифлоксацину. К концу исследования около 63–65% штаммов *P. aeruginosa* сохраняли чувствительность к цефоперазону/сульбактаму, имипенему, амикацину

и тобрамицину, 56–57% — к цефтазидиму, меропенему, и только около 40–45% — к фторхинолонам и цефипиму.

Весь период наблюдения наиболее активным после колистина в отношении штаммов *Acinetobacter* sp. был цефоперазон/сульбактам, однако устойчивость к нему в 2016–2017 гг. значимо выросла ($p < 0,05$) в сравнении с 2012–2013 и 2014–2015 гг. и составила 55,9%. Аналогичная динамика определена для устойчивости в отно-

шении амикацина, которая к концу исследования достигла уровня 86,2%. В целом представители *Acinetobacter* sp. демонстрировали большую устойчивость к тестируемым антибиотикам в сравнении с *P. aeruginosa*. Цефоперазон/сульбактам и тобрамицин были активны в отношении 45–50% изолятов *Acinetobacter* sp. Менее 30% штаммов были чувствительны к ко-тримоксазолу, меропенему, менее 20% — к фторхинолонам и амикацину (рис. 4).

Таблица 3

Динамика уровня резистентности *S. aureus* в зависимости от чувствительности к метициллину, %

Наименование АМП	MSSA			MRSA		
	2012–2013 <i>n</i> = 390	2014–2015 <i>n</i> = 374	2016–2017 <i>n</i> = 338	2012–2013 <i>n</i> = 116	2014–2015 <i>n</i> = 100	2016–2017 <i>n</i> = 67
Гентамицин	1,5	3,2	3	77,6	75,8	65,7
Ко-тримоксазол	0	0	0	5,4	6,1	3
Тетрациклин	7,2	9,1	10,4	45,1	41	50,7
Эритромицин	6,7	4,8	7,8	48,2	49,5	53,7
Клиндамицин	0,8	1,8	3,6	51,4	47,4	47
Ципрофлоксацин	3,3	1,9	2,7	87,5	87,6	84,8
Моксифлоксацин	1	0,8	1,5	77,7	85,6	80,3
Левифлоксацин	н/д	н/д	1,6	н/д	н/д	79,1
Фосфомицин	0,3	0	0	8,3	13,4	9,4
Рифампицин	2,6	1,6	3,6	29,8	29,9	39
Фузидиевая кислота	н/д	н/д	0	н/д	н/д	0

н/д — нет данных.

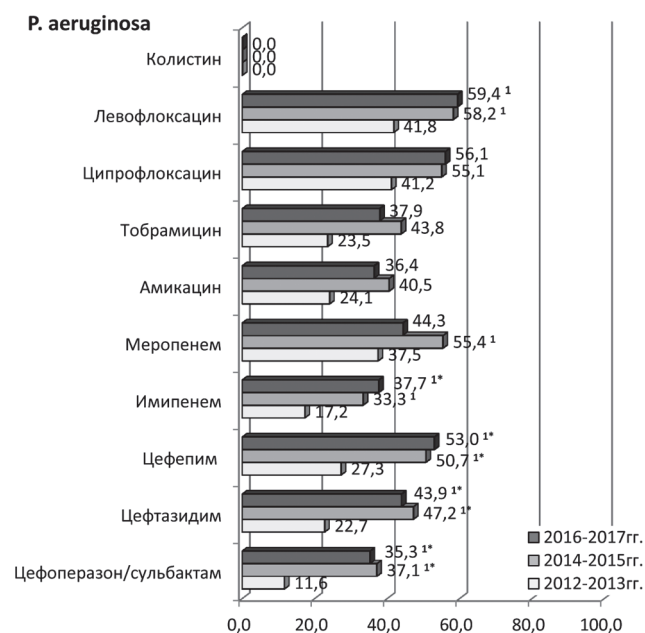


Рис. 3. Динамика уровня резистентности *P. aeruginosa*

¹ — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.
^{1*} — $p < 0,01$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.

Fig. 3. The dynamics of the level of resistance *P. aeruginosa*

¹ — $p < 0,05$ in comparison with the period 2012–2013
^{1*} — $p < 0,01$ in comparison with the period 2012–2013

Анализ динамики внутривидовой резистентности представителей сем. Enterobacteriaceae показал, что основную проблему представляют изоляты *K. pneumoniae*, устойчивость которых

существенно ($p < 0,01$) выросла даже к антибиотикам резерва: к цефоперазон/сульбактаму с 30,4 до 54,1%, имипенему с 6,5 до 29,6%, меропенему с 4,3 до 27,2% (табл. 5).

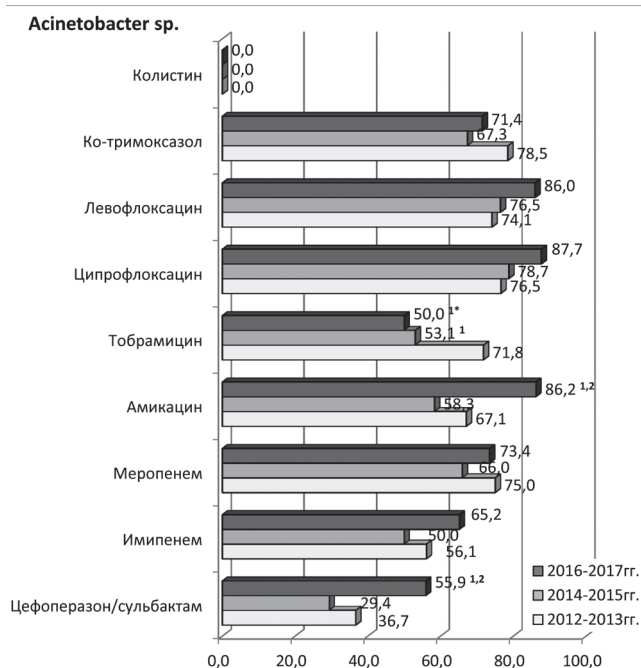


Рис. 4. Динамика уровня резистентности *Acinetobacter* sp.

¹ — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.

² — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2014–2015 гг.

^{1*} — $p < 0,01$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.

^{2*} — $p < 0,01$ в сравнении с периодом 2014–2015 гг.

Fig. 4. The dynamics of the resistance level of *Acinetobacter* sp.

¹ — $p < 0,05$ in comparison with the period 2012–2013

² — $p < 0,05$ in comparison with the period 2014–2015

^{1*} — $p < 0,01$ in comparison with the period 2012–2013

^{2*} — $p < 0,01$ in comparison with the period 2014–2015

Таблица 4

Динамика уровня резистентности *S. epidermidis* в зависимости от чувствительности к метициллину, %

Наименование АМП	MSSE			MRSE		
	2012–2013 <i>n</i> = 114	2014–2015 <i>n</i> = 114	2016–2017 <i>n</i> = 113	2012–2013 <i>n</i> = 148	2014–2015 <i>n</i> = 164	2016–2017 <i>n</i> = 195
Гентамицин	18,3	18,3	10*	83,8	76,4	72,1
Ко-тримоксазол	17,6	11	13	41,4	37	39,1
Тетрациклин	18,2	8,9	9,9	38,8	34,6	34,2
Эритромицин	33,3	34	38	61,1	61,1	64,9
Клиндамицин	4,6	3,9	7	29,7	24,4	33,2
Ципрофлоксацин	10,9	6,9	13	60,7	57,7	64,6
Моксифлоксацин	2,8	5	10*	38,5	47	45,6
Левофлоксацин	н/д	н/д	16,7	н/д	н/д	60
Фосфомицин	3,8	17,8*	15,2*	5,7	15,5*	12,9*
Рифампицин	4,6	3,9	4	23,5	18,6	16,3
Фузидиевая кислота	н/д	н/д	1,9	н/д	н/д	14,5

* — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.; н/д — нет данных.

Динамика уровня резистентности представителей сем. *Enterobacteriaceae*, %

Наименование АМП	<i>Escherichia coli</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Enterobacter cloacae</i>		
	2012–2013 n = 16	2014–2015 n = 24	2016–2017 n = 30	2012–2013 n = 46	2014–2015 n = 46	2016–2017 n = 81	2012–2013 n = 36	2014–2015 n = 33	2016–2017 n = 16
Ампициллин/сульбактам	66,7	43,5 ^{1*}	80,8 ^{2*}	95,5	81,8	95,7	72,7	83,9	87,5
Цефоперазон/сульбактам	0,0	4,2	3,6	30,4	50,0	54,1 ^{1*}	28,1	15,2	12,5
Цефтазидим	43,8	37,5	61,5	88,9	79,5	86,1	60,0	71,0	62,5
Цефтриаксон	46,7	34,8	61,5	90,9	81,8	85,5	61,8	71,0	62,5
Цефепим	37,5	33,3	61,5 ²	91,1	79,5	84,7	50,0	71,0	56,3
Имипенем	0,0	0,0	0,0	6,5	21,7 ¹	29,6 ^{1*}	2,9	0,0	6,3
Меропенем	0,0	4,2	0,0	4,3	21,7 ¹	27,2 ^{1*}	2,9	0,0	0,0
Эртапенем	н/д	н/д	0,0	н/д	н/д	46,9	н/д	н/д	0,0
Амикацин	6,3	16,7	3,3	51,1	37,0	35,5	33,3	29,0	0,0 ^{1*,2}
Тобрамицин	33,3	37,5	53,6	89,1	77,3	91,3 ²	47,1	74,2	56,3
Ципрофлоксацин	43,8	41,7	69,2	87,0	73,9	93,1 ²	37,1	61,31	37,5
Моксифлоксацин	46,7	39,1	75,0 ²	91,1	75,6	92,8 ^{1,2*}	43,8	62,5	37,5
Ко-тримоксазол	37,5	33,3	53,8	75,6	63,6 [*]	91,8 ^{1*,2*}	52,8	60,0	40,0

1 — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.; 2 — $p < 0,05$ в сравнении с периодом 2014–2015 гг.; 1* — $p < 0,01$ в сравнении с периодом 2012–2013 гг.; 2* — $p < 0,01$ в сравнении с периодом 2014–2015 гг.; н/д — нет данных.

Более 90% выделенных в конце срока наблюдения изолятов характеризовались резистентностью к ампициллин/сульбактаму, фторхинолонам, ко-тримоксазолу и тобрамицину. Фосфомицин и колистин, к которым дополнительно определяли чувствительность, в 2017 г. проявили активность в отношении 63,3% (19 из 30) и 80% (16 из 20) штаммов *K. pneumoniae* соответственно. В то же время незначимо, с 51,1 до 35,5%, снизилась доля штаммов, устойчивых к амикацину. Аналогичная тенденция выявлена и для *E. coli*, а все 16 изолятов *E. cloacae*, выделенные в 2016–2017 гг., были чувствительны к указанному антибиотику.

Установлено снижение активности незащищенных цефалоспоринов, включенных в исследование, в отношении *E. coli*, особенно для цефепима (с 72,5 до 38,5%, $p < 0,05$). К концу периода исследования наиболее активными в отношении *E. coli* и *E. cloacae* были карбапенемы и цефоперазон/сульбактам и амикацин. С 2017 г. всем полирезистентным штаммам энтеробактерий определяли минимальную ингибирующую концентрацию фосфомицина (E-тест, Oхoid, Великобритания).

По результатам данного исследования, 11 из 30 (36,7%) изолятов *K. pneumoniae* продемонстрировали устойчивость к фосфомицину. Все 5 протестированных штаммов *E. cloacae* были чувствительны к данному антибиотику.

Обсуждение

Проведенное исследование выявило несколько тенденций в динамике спектра ведущих возбудителей и их антибиотикорезистентности. В этиологической структуре ортопедических инфекций снизилась доля *S. aureus* в сравнении с более ранними сроками наблюдения. В 2010–2012 гг. доля этого вида составляла 33,1%, среди них было 23,9% штаммов MRSA [8], тогда как в данном исследовании в 2016–2017 гг. эти показатели составили соответственно — 28,6% и 16,5%. При этом установлены незначительные колебания или сохранение уровня резистентности MRSA к исследуемым антибиотикам. Полученные результаты согласуются с изменениями эпидемиологии MRSA не только в России [16], но и странах Европы и Северной Америки [17]. На фоне снижения этиологической роли

S. aureus выявлено увеличение частоты выделения *S. epidermidis* от пациентов с ортопедической инфекцией. В 2010–2012 гг. эпидермальный стафилококк выделялся в 16,8% случаев имплантат-ассоциированной инфекции [8], а к 2016–2017 гг. этот показатель достиг 22,5%. При этом доля MRSE составила 56,6% и 63,3% соответственно. Аналогичные данные получены в исследовании С. Triffault-Fillit с соавторами, которые при исследовании этиологии 567 случаев ППИ выявили, что среди стафилококков частота MRSA составила 16,1%, MRSE — 59,1% [10]. Вне зависимости от чувствительности штаммов стафилококков к метициллину изоляты *S. epidermidis* значимо чаще были устойчивы к большинству изученных антибиотиков. Сохраняют свою высокую активность в отношении стафилококков ванкомицин и линезолид, к которым не было резистентных штаммов, а также фузидиевая кислота и фосфомицин. В отношении *E. faecalis* высокоактивными остаются ванкомицин, линезолид, имипенем и тигециклин. Тем не менее, настораживает выделение первого в нашем стационаре устойчивого к ванкомицину штамма.

Несмотря на то, что наиболее частыми в России возбудителями нозокомиальных инфекций являются представители сем. Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* sp., на долю которых приходится 43,1, 19,6 и 14,4% всех выделенных бактериальных возбудителей госпитальных инфекций [18–20], их участие в этиологии ортопедических имплантат-ассоциированных инфекций не столь велико и, по данным различных авторов, не превышает в совокупности 10–35% [9, 10, 21, 22]. В нашей работе в общем спектре возбудителей ИАИ выявлено снижение частоты выделения *Acinetobacter* sp. на 29,3% ($p < 0,05$) и *P. aeruginosa* на 24,2% ($p > 0,05$) к 2016–2017 гг. в сравнении с начальным периодом исследования (2012–2013 гг.). При этом доля сем. Enterobacteriaceae в целом увеличилась на 31,8% ($p > 0,05$) за счет увеличения частоты выделения *K. pneumoniae* ($p < 0,01$). В странах Западной Европы также отмечают значительный рост случаев перипротезной инфекции ($p = 0,024$), вызванных аэробными Грам(-) палочками: с 25% в 2003–2004 гг. до 33,3% в 2011–2012 гг. и снижения ($p < 0,02$) доли Грам(+) кокков с 80,3 до 74,3% [9].

На наш взгляд, это крайне опасная тенденция, так как, несмотря на сохранение в этиологической структуре ИАИ доли Грам(-) бактерий на уровне 17%, результаты анализа динамики антибиотикорезистентности свидетельствуют о растущей резистентности *K. pneumoniae* и неферментирующих возбудителей к большинству исследуемых препаратов. Наиболее клинически значимой является проблема резистентности Грам(-) возбудителей ИАИ к современным цефалоспорином, кар-

бапенемам и фторхинолонам. В настоящее время устойчивые к карбапенемам штаммы *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. и *K. pneumoniae* становятся острой проблемой в лечении инфекционных заболеваний вследствие высокой смертности [18, 20, 23, 24]. Немногие существующие публикации свидетельствуют о значимом снижении эффективности лечения ортопедической ИАИ, не только вызванной карбапенем-резистентными штаммами, но и при участии в этиологии Грам(-) бактерий в целом [17, 25, 26].

Перечень антибиотиков с активностью в отношении бактерий в составе биопленок ограничен рифампицином (при стафилококковых ИАИ), фторхинолонами (при Грам(-) возбудителях) и фосфомицином, высокоактивным в отношении энтерококков [27]. В связи с этим патогены, резистентные к указанным антибиотикам, относят к так называемым трудно поддающимся лечению (ДТТ — Difficult-To-Treat) возбудителям. Среди всех включенных в наше исследование штаммов к рифампицину были устойчивы 8,5% (112/1310) штаммов *S. aureus* и 13,5% (109/810) *S. epidermidis*; к ципрофлоксацину — 50% (110/220) *P. aeruginosa*, 78,9% (112/142) *Acinetobacter* sp. и 81,5% (141/173) *K. pneumoniae*. Причем в 2016–2017 гг. уже около 85–90% изолятов *Acinetobacter* sp., *K. pneumoniae* и *E. coli* проявляли устойчивость к фторхинолонам. Наибольшую активность в отношении Грам(-) бактерий среди всех тестируемых антибиотиков продемонстрировал колистин, к которому были чувствительны все изоляты *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* sp. и 80% штаммов *K. pneumoniae*. Однако в связи с высокой стоимостью и отсутствием у данного препарата, как и у карбапенемов, пероральной формы продление курса антибактериальной терапии (минимум 4–6 нед. после выписки из стационара) на амбулаторном этапе практически невозможно. Все это делает выделение Грам(-) возбудителей крайне неблагоприятным прогностическим признаком при лечении ортопедической ИАИ.

Согласно существующим рекомендациям основными факторами риска выделения полирезистентных возбудителей вне зависимости от источника инфекции являются пожилой возраст (старше 65 лет), сопутствующая (в т.ч. множественная) патология, курсы антибактериальной терапии (в предшествующие 90 дней) и предыдущие госпитализации в анамнезе [28]. По нашему мнению, для пациентов с ИАИ факторами риска являются также длительный период существования инфекции с многократными попытками консервативной антибактериальной терапии и ранее выполненные нерадикальные хирургические вмешательства с сохранением инфицированного имплантата [29]. Однако данное предположение требует дальнейшего исследования.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об увеличении роли *S. epidermidis* и *K. pneumoniae* в этиологии ортопедической инфекции. Выявленный рост устойчивости микробных возбудителей к большинству применяемых антибиотиков следует учитывать при необходимости назначения антибактериальной терапии до получения результатов бактериального исследования. В отношении грамположительных возбудителей высокой остается активность ванкомицина, линезолида, фосфомицина, которые можно использовать для эмпирической терапии пациентов с ИАИ. Крайне высокая частота резистентности грамотрицательных бактерий к современным цефалоспорином и фторхинолонам исключает возможность их эмпирического применения, что требует введения карбапенемов в стартовые схемы терапии. Кроме того, высокая устойчивость к фторхинолонам существенно ограничивает возможности продленной пероральной антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией и хроническим остеомиелитом, что необходимо учитывать при выборе тактики хирургического лечения.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование выполнено в рамках госзадания.

Литература [References]

1. Del Pozo J.L., Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med.* 2009;361(8):787-794. DOI: 10.1056/NEJMcp0905029.
2. Johnson E.N., Burns T.C., Hayda R.A., Hospenthal D.R., Murray C.K. Infectious complications of open type III tibial fractures among combat casualties. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):409-415. DOI: 10.1086/520029.
3. Lima A.L., Oliveira P.R., Paula A.P. Acinetobacter infection. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2846.
4. Day J.S., Lau E., Ong K.L., Williams G.R., Ramsey M.L., Kurtz S.M. Prevalence and projections of total shoulder and elbow arthroplasty in the United States to 2015. *J Shoulder Elbow Surg.* 2010;19(8):1115-1120. DOI: 10.1016/j.jse.2010.02.009.
5. Peel T.N., Dowsey M.M., Daffy J.R., Stanley P.A., Choong P.F., Buising K.L. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *J Hosp Infect.* 2011;79:129-133. DOI: 10.1016/j.jhin.2011.06.001.
6. Bozic K.J., Lau E., Kurtz S., Ong K., Rubash H., Vail T.P., Berry D.J. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(9):794-800. DOI: 10.2106/JBJS.K.00072.
7. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н., Тотоев З.А., Лю Б., Бильк С.С. Структура ранних ревизий эндопротезирования тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2014;(2):5-13. DOI: 10.21823/2311-2905-2014-0-2-5-13.
8. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антибактериальной терапии. *Травматология и ортопедия России.* 2013;(4):5-15. DOI: 10.21823/2311-2905-2013-4-5-15.
9. Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Krasnova M.V., Rukina A.N. [Orthopedic implant-associated infection: the main etiological agents, local resistance and antimicrobial therapy recommendations]. *Травматология и ортопедия России [Traumatology and Orthopedics of Russia]* 2013;(4): 5-15. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2013-4-5-15.
10. Benito N., Franco M., Ribera A., Soriano A., Rodriguez-Pardo D., Sorli L. et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):732.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.004.
11. Triffault-Fillit C., Ferry T., Laurent F., Pradat P., Dupieux C., Conrad A. et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2018 May 25; pii:S1198-743X(18)30411-7. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.035.
12. del Pozo J.L., Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(2):204-209. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100247.
13. Aboltins C.A., Dowsey M.M., Buising K.L., Peel T.N., Daffy J.R., Choong P.F., Stanley P.A. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(6):862-867. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03361.x.
14. Hsieh P.H., Lee M.S., Hsu K.Y., Chang Y.H., Shih H.N., Ueng S.W. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis.* 2009;49(7):1036-1043. DOI: 10.1086/605593.
15. Zmistowski B., Fedorka C.J., Sheehan E., Deirmengian G., Mastun M.S., Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by Gram-negative organisms. *J Arthroplasty.* 2011;(6 Suppl):104-108. DOI: 10.1016/j.arth.2011.03.044.
16. Martinez-Pastor J.C., Munoz-Mahamud E., Vilchez F., Garcia-Ramiro S., Bori G., Sierra J. et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to Gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(11):4772-4777. DOI: 10.1128/AAC.00188-09.
17. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(1):57-62.
18. Romanov A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Edelstein M.V., Kozlov R.S. and the „MARATHON“ Study Group. [Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study „MARATHON“ 2013-2014].

- Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2017;19(1):57-62. (In Russ.).
17. Olearoa F., Albrich W.C., Vernaza N., Harbartha S., Kronenberg A. and the Swiss Centre for Antibiotic resistance (ANRESIS). Staphylococcus aureus and methicillin resistance in Switzerland: regional differences and trends from 2004 to 2014. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14339. DOI: 10.4414/smw.2016.14339.
 18. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С., исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):49-56. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S., and the „MARATHON“ study group. [Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study „MARATHON“ 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2017;19(1):49-56. (In Russ.).
 19. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Азизов И.С., Козлов Р.С., исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2017;19(1):37-41. Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Shek E.A., Dekhnich A.V., Azizov I.S., Kozlov R.S. and the „MARATHON“ study group. [Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study „MARATHON“ 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2017;19(1):37-41. (In Russ.).
 20. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шек Е.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С., исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):42-48. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shek E.A., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. and the „MARATHON“ study group. [Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study „MARATHON“ 2013-2014]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]. 2017;19(1):42-48. (In Russ.).
 21. Терехова Р.П., Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Складан Г.Е., Прудникова С.А., Блатун Л.А. Возбудители остеомиелита длинных костей и их резистентность. *Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченко*. 2016;3(2):24-30. DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30. Terekhova R.P., Mitish V.A., Paskhalova Yu.S., Skladan G.E., Prudnikova Blatun S.A., L.A. [Osteomyelitis agents of the long bones and their resistance]. *Rany i ranevye infektsii. Zhurnal im. prof. B.M. Kostyuchenka*. [Wounds and Wound Infections. The Prof. B.M. Kostyuchenok Journal]. 2016;3(2):24-30. (In Russ.). DOI: 10.17650/2408-9613-2016-3-2-24-30.
 22. Drago L., De Vecchi E., Bortolin M., Zagra L., Romano C.L., Cappelletti L. Epidemiology and antibiotic resistance of late prosthetic knee and hip infections. *J Arthroplasty*. 2017;32(8):2496-2500. DOI: 10.1016/j.arth.2017.03.005.
 23. Labarca J.A., Salles M.J., Seas C., Guzmán-Blanco M. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(2):276-292. DOI: 10.3109/1040841X.2014.940494.
 24. Rizek C., Fu L., Dos Santos L.C., Leite G., Ramos J., Rossi F. et al. Characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, carrying multiple genes coding for this antibiotic resistance. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13:43. DOI: 10.1186/s12941-014-0043-3.
 25. Bozhkova S., Tikhilov R., Labutin D., Denisov A., Shubnyakov I., Razorenov V., Artyukh V., Rukina A. Failure of the first step of two-stage revision due to polymicrobial prosthetic joint infection of the hip. *J Orthop Traumatol*. 2016;17(4):369-376. DOI: 10.1007/s10195-016-0417-8.
 26. De Sanctis J., Teixeira L., van Duin D., Odio C., Hall G., Tomford J.W. et al. Complex prosthetic joint infections due to carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a unique challenge in the era of untreatable infections. *Int J Infect Dis*. 2014;25:73-78. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.01.028.
 27. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016; (1):33-45. DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45. Winkler T., Trampuz A., Renz N., Perka C., Bozhkova S.A. [Classification and algorithm of diagnosis and treatment of periprosthetic infection of the hip joint]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2016;(1):33-45. (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45.
 28. Шубняков И.И., Божкова С.А., Артюх В.А., Ливенцов В.Н., Кочиш А.А., Афанасьев А.В. Ближайший результат лечения пациента с перипротезной инфекцией тазобедренного сустава. *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова*. 2017;(4):52-55. DOI: 10.32414/0869-8678-2017-4-52-55. Shubnyakov I.I., Bozhkova S.A., Artyukh V.A., Liventsov V.N., Kochish A.A., Afanas'ev A.V. [Early treatment result in a patient with periprosthetic hip infection]. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova* [N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics]. 2017;(4):52-55. (In Russ.). DOI: 10.32414/0869-8678-2017-4-52-55.
 29. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. 2-е изд. перераб. и доп. М; 2015. 109 с. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=3392&download=1>. [Surgical skin and soft tissue infections Russian national guidelines. 2nd revised and expanded edition]. Moscow; 2015. 109 p. (In Russ.). Available from: <http://nasci.ru/?id=3392&download=1>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук, руководитель научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, заведующая отделением клинической фармакологии, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

Касимова Алина Рашидовна — врач-клинический фармаколог отделения клинической фармакологии. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тихилов Рашид Муртузалиевич — д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; профессор кафедры травматологии и ортопедии, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Полякова Екатерина Михайловна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник научного отделения лечения и профилактики раневой инфекции, ФГБУ «Российский научноисследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

Рукина Анна Николаевна — врач-бактериолог центральной клинко-диагностической лаборатории; младший научный сотрудник научного отделения лечения и профилактики раневой инфекции, ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

Шабанова Валентина Владимировна — врач-бактериолог центральной клинко-диагностической лаборатории; лаборант-исследователь научного отделения профилактики и лечения раневой инфекции, ФГБУ «Российский научноисследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

Ливенцов Виталий Николаевич — врач-травматолог-ортопед отделения № 4, ФГБУ «Российский научноисследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), head of the Research Department of Prevention and Treatment of Wound Infection and Department of Clinical Pharmacology, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Alina R. Kasimova — clinical pharmacologist, Department of Clinical Pharmacology, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics; Assistant, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Rashid M. Tikhilov — Dr. Sci. (Med.), professor, director of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics; professor of Traumatology and Orthopedics Department, Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Ekaterina M. Polyakova — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Research Department of Prevention and Treatment of Wound Infection, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Anna N. Rukina — bacteriologist, Central Clinical Diagnostic Laboratory; researcher assistant, Scientific Department of Treatment and Prevention of Wound Infection, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Valentina V. Shabanova — bacteriologist, Central Clinical Diagnostic Laboratory; researcher assistant, Scientific Department of Treatment and Prevention of Wound Infection, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Vitaly N. Liventsov — orthopedic surgeon, Department of Purulent Surgery, Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation