



Факторы, влияющие на течение и прогноз имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *Klebsiella spp.*

О.С. Туфанова¹, А.Р. Касимова^{1,2}, Д.И. Астахов¹, А.Н. Рукина¹, С.А. Божкова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

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

Реферат

Введение. Исход комплексного лечения имплантат-ассоциированной инфекции (ИАИ) зависит от различных факторов, однако одним из важнейших является этиология воспалительного процесса. Лечение ортопедической инфекции, вызванной грамотрицательными микроорганизмами вообще и представителями семейства энтеробактерий в частности, вызывает множество сложностей, одной из которых является стремительный рост антибиотикорезистентности.

Цель исследования — оценить факторы, влияющие на течение и прогноз имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *Klebsiella spp.*

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ историй болезни 85 пациентов, находившихся на лечении с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2021 г. по поводу лечения ИАИ, вызванной *Klebsiella spp.* По результатам телефонного анкетирования пациенты были поделены на две основные группы в зависимости от исхода двухлетнего периода наблюдения, определенного согласно критериям Делфи.

Результаты. Статистически значимо ухудшалось прогнозирование исходов: число saniрующих хирургических вмешательств в анамнезе ($p = 0,022$), необходимость saniрующего вмешательства в раннем послеоперационном периоде ($p < 0,001$) и наличие роста *Klebsiella spp.* в послеоперационных посевах ($p = 0,002$), гипоальбуминемия на 7–14-е сут. после проведенной операции ($p = 0,008$). Назначение на амбулаторный период триметоприма-сульфаметоксазола статистически значимо улучшало исход ($p = 0,038$), что, вероятнее всего, связано с высокой долей полимикробных ассоциаций — 69,5%.

Заключение. Выявлена статистически значимая прямая связь между вероятностью неблагоприятного исхода лечения пациентов с ИАИ, вызванной *Klebsiella spp.*, и числом saniрующих хирургических вмешательств в анамнезе, низким уровнем сывороточного альбумина на 7–14-е сут. после проведенной операции, проведением ревизионного вмешательства в раннем послеоперационном периоде, положительном ростом *Klebsiella spp.* в послеоперационных посевах. Вероятность благоприятного исхода увеличивало назначение триметоприма-сульфаметоксазола для перорального приема на амбулаторном этапе.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, остеомиелит, энтеробактерии, *Klebsiella*, антибактериальная терапия, триметоприм-сульфаметоксазол.

 **Для цитирования:** Туфанова О.С., Касимова А.Р., Астахов Д.И., Рукина А.Н., Божкова С.А. Факторы, влияющие на течение и прогноз имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *Klebsiella spp.* *Травматология и ортопедия России*. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16719>.

 Туфанова Ольга Сергеевна; e-mail: katieva@mail.ru

Рукопись получена: 03.10.2023. Рукопись одобрена: 26.12.2023. Статья опубликована онлайн: 26.04.2024.

© Туфанова О.С., Касимова А.Р., Астахов Д.И., Рукина А.Н., Божкова С.А., 2024



Factors Affecting the Course and Prognosis of Implant-Associated Infection Caused by *Klebsiella* spp.

Olga S. Tufanova¹, Alina R. Kasimova^{1,2}, Denis I. Astahov¹, Anna N. Rukina¹,
Svetlana A. Bozhkova¹

¹ Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Department of Traumatology and Orthopedics,
St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. The outcome of complex treatment of implant-associated infection (IAI) depends on various factors, but one of the most important is the etiology of the inflammatory process. Treatment of orthopedic infection caused by Gram-negative microorganisms in general and representatives of the family *Enterobacteriaceae* in particular causes many difficulties, one of which is the rapid growth of antibiotic resistance.

Aim of the study – to evaluate the factors affecting the course and prognosis of implant-associated infection caused by *Klebsiella* spp.

Methods. We performed a retrospective analysis of case histories of 85 patients who underwent treatment of IAI caused by *Klebsiella* spp. in the clinical departments of the center from January 1, 2017 to December 31, 2021. According to the results of the telephone survey, the patients were divided into 2 main groups depending on the outcome of the 2-year follow-up period determined in accordance with the Delphi criteria.

Results. It was found that the prognosis was significantly worsened by the number of sanitizing surgical interventions in the anamnesis ($p = 0.022$), the need for sanitizing intervention in the early postoperative period ($p < 0.001$) and the presence of *Klebsiella* spp. growth in postoperative culture tests ($p = 0.002$), hypoalbuminemia on 7-14 days after the surgery ($p = 0.008$). The administration of trimethoprim-sulfamethoxazole for the outpatient treatment stage significantly improved the outcome ($p = 0.038$), which is most likely due to a high proportion of polymicrobial associations – 69,5%.

Conclusions. There is a statistically significant direct relationship between the probability of an unfavorable treatment outcome of patients with IAI caused by *Klebsiella* spp. and the number of sanitizing surgical interventions in the anamnesis, low serum albumin (g/l) on 7-14 days after the operation, revision intervention in the early postoperative period, positive growth of *Klebsiella* spp. in postoperative culture tests. The probability of a favorable outcome was increased by the prescription of trimethoprim-sulfamethoxazole for oral administration at the outpatient stage.

Keywords: periprosthetic infection, osteomyelitis, enterobacteria, *Klebsiella*, antibacterial therapy, trimethoprim-sulfamethoxazole.

Cite as: Tufanova O.S., Kasimova A.R., Astahov D.I., Rukina A.N., Bozhkova S.A. Factors Affecting the Course and Prognosis of Implant-Associated Infection Caused by *Klebsiella* spp. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-16719>.

✉ Olga S. Tufanova; e-mail: katieva@mail.ru

Submitted: 03.10.2023. Accepted: 26.12.2023. Published Online: 26.04.2024.

© Tufanova O.S., Kasimova A.R., Astahov D.I., Rukina A.N., Bozhkova S.A., 2024

ВВЕДЕНИЕ

За последние 10 лет отмечается устойчивое увеличение частоты встречаемости инфекции, вызванной энтеробактериями — продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра, которая за период 2012–2017 гг. выросла на 53,3% [1]. Несмотря на высокую распространенность, истинная частота остеомиелита и имплантат-ассоциированной инфекции (ИАИ), включая перипротезную инфекцию (ППИ), вызванных энтеробактериями, достоверно не известна [2].

По данным онлайн-платформы анализа резистентности к антимикробным препаратам в России AMRmap, доля представителей семейства энтеробактерий в спектре возбудителей инфекции костей и суставов за период 1997–2021 гг. составила 18,72%, при этом ведущим представителем семейства была *Klebsiella pneumoniae* (44,2% от всех энтеробактерий). В динамике отмечается рост доли представителей этой группы в структуре ортопедической инфекции с 12,2% за период 2000–2010 до 19,9% за период 2011–2021 [3]. По данным L. Drago с соавторами, доля грамотрицательных микроорганизмов в структуре возбудителей ортопедической инфекции составила 13,3%, из них 9,4% составили представители семейства энтеробактерий [4]. По данным 6-летнего мониторинга структуры возбудителей ортопедической инфекции также определяется тенденция к увеличению частоты встречаемости представителей семейства энтеробактерий с 6,6 до 8,7% за период с 2012 по 2018 г. [5].

В случаях, когда инфекции, вызванные энтеробактериями, связаны с наличием ортопедических имплантатов, проблема оказания эффективной медицинской помощи стоит особенно остро. Врачу для успешного результата лечения необходимо удалить инфицированный имплантат и назначить длительную антибактериальную терапию [6]. Однако сложность лечения ИАИ, вызванной указанными патогенами, обусловлена их способностью формировать на поверхности имплантатов многоуровневые микробные биопленки, что в сочетании с растущей антибиотикорезистентностью существенно осложняет проблему выбора адекватной хирургической стратегии и возможность назначения длительной этиотропной антибиотикотерапии [7].

Исследования, посвященные влиянию различных факторов на течение и исходы ИАИ, вызванной представителями семейства энтеробактерий вообще и *Klebsiella spp.* в частности, очень немногочисленны и представлены в виде небольших серий клинических случаев (3–10 пациентов) или отдельных примеров. При этом вероятность благоприятного исхода даже при оптимальной хирургической

тактике и проведении этиотропной антибактериальной терапии оценивается в среднем в 50% [6, 8].

При проведении исследований выявляют различные факторы, влияющие на прогноз, связанные как с самим пациентом, так и с особенностями течения у него ИАИ, характера проведенного хирургического вмешательства и особенностей антибиотикотерапии. В большинстве работ для оценки используется двухлетний период наблюдения за пациентами, который был определен участниками международного междисциплинарного консенсуса, проводимого в Делфи. Согласно материалам консенсуса, под благоприятным исходом лечения ППИ понимается отсутствие клинико-лабораторных признаков рецидива инфекционного процесса, saniрующих хирургических вмешательств и летального исхода в течение 2 лет после выполненной операции [9].

Цель исследования — оценить факторы, влияющие на течение и прогноз имплантат-ассоциированной инфекции, вызванной *Klebsiella spp.*

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Тип исследования — одноцентровое ретроспективное.

Проанализировано лечение пациентов с ИАИ в клинических отделениях НМИЦ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2021 г. Выполнен ретроспективный анализ результатов микробиологических исследований биоматериала пациентов, прооперированных в 2017–2021 гг. с использованием программы микробиологического мониторинга «Микроб-2». По данным локального микробиологического мониторинга, средняя доля *Klebsiella spp.* в спектре ИАИ за 2017–2021 гг. составила 4,6%. Всего проанализировано 135 случаев роста *Klebsiella spp.* из биоматериалов пациентов.

Критерии включения в исследование:

- наличие инфекции опорно-двигательного аппарата, ИАИ и/или установленный диагноз «остеомиелит» и выполнение хирургического вмешательства в очаге инфекции (индексная операция);
- выделение *Klebsiella spp.* (как изолированного штамма, так и в составе полимикробной ассоциации) из одного и более образцов до- и/или интраоперационных материалов (тканевых биоптатов из свища, раневого отделяемого, синовиальной жидкости, интраоперационных тканевых биоптатов, удаленной металлоконструкции и синовиальной жидкости).

Критерии невключения:

- локализация инфекционного процесса в костях позвоночника или в пределах мягких тканей;

– повторная госпитализация с рецидивом инфекции после индексной операции, вызванной *Klebsiella* spp.;

– отсутствие информации об исходе заболевания.

По результатам соответствия критериям включения/невключения в исследование вошло 92 пациента. Все пациенты, включенные в исследование, были анкетированы по телефону. До 7 пациентов дозвониться не удалось, и они были исключены из исследования. Таким образом, число пациентов, включенных в исследование, сократилось до 85. Пациентам задавали стандартные вопросы, целью которых было установить приверженность пациентов рекомендациям, полученным при выписке на амбулаторное лечение, и исход заболевания в течение 2 лет после проведенного лечения. По результатам опроса пациенты были разделены на две клинические группы: группа 1 — пациенты с неблагоприятным исходом лечения, группа 2 — с благоприятным исходом согласно критериям Делфи [9].

Для всех пациентов установлены антропометрические данные, данные анамнеза (длительность инфекции, количество saniрующих операций в анамнезе), вид хирургического вмешательства, длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, данные лабораторных анализов (уровень лейкоцитов, СОЭ, СРБ, общего белка и альбумина до хирургического вмешательства и на 7–14-е сут. после операции (перед выпиской), результаты микробиологического исследования до-, интра- и послеоперационного материала, особенности антибиотикотерапии на стационарном и амбулаторном этапах и особенности течения послеоперационного периода (повторное хирургическое вмешательство в ту же госпитализацию).

Методы исследования

В период госпитализации при проведении до-, интра- и послеоперационного микробиологического исследования материала выделение клинических изолятов выполняли в соответствии с международными стандартами микробиологических исследований (UK Standards for microbiology investigations (UK SMI). Видовую идентификацию осуществляли на панелях Microtatest (Erba Lachema) с помощью iEMS Reader MF (Labsystems, Финляндия). Антибиотикочувствительность культур изучали диффузионными методами (диски и тест-полоски Oxoid, Англия), а также методом серийных разведений с помощью автоматического анализатора VITEK 2 compact (BioMerieux, Франция) в соответствии с требованиями EUCAST (2017–2021, v.7-v.11). Наличие продукции ESBL грамотрицательными штаммами определяли методом «двойных дисков» на агаре Мюллера–Хинтон, а также

на среде CHROMagar ESBL. Наличие продукции карбапенемаз выявляли молекулярно-генетическими методами. Бактериальную ДНК выделяли с использованием набора «ДНК-Сорб-АМ» согласно инструкции производителя (ФБУН «ЦНИИЭ», Россия). Детекцию генов приобретенных карбапенемаз KPC/OXA-48 и металло-бета-лактамаз группы NDM осуществляли методом Real-time PCR (ПЦР-РВ) с использованием наборов реагентов с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс MDR KPC OXA-48-FL» и «АмплиСенс MDR MBL-FL» (Интерлабсервис, Россия) на приборе «Амплификатор Real-time CFX96 Touch» (BioRAD, США).

Все пациенты со дня операции получали стартовую антибактериальную терапию двумя лекарственными средствами. Ее назначали либо эмпирически согласно принятому в центре локальному протоколу (ванкомицин, цефоперазон + [сульбактам]), либо с учетом результатов микробиологического исследования, проведенного до хирургического вмешательства. Антибактериальная терапия проводилась препаратами следующих групп в различных комбинациях: цефалоспорины (в том числе ингибиторозащищенные), ингибиторозащищенные аминопенициллины, карбапенемы, монобактамы, фторхинолоны, аминогликозиды, а также фосфомицин, полимиксин В, тигециклин, диоксидин, сульфаметоксазол-триметоприм. После получения результатов интраоперационных посевов терапия либо оставлялась без изменений до выписки из стационара, либо корректировалась. Средний курс лечения парентеральными антибактериальными препаратами составлял 10–14 сут. Далее пациентам назначали 6–8-недельный курс пероральной антибактериальной терапии с учетом наличия или отсутствия чувствительности выделенного штамма к антибактериальным препаратам группы фторхинолонов или сульфаметоксазолу-триметоприму.

Статистический анализ

Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц, визуализацию структуры данных и их анализ проводили с помощью программ MS Office Excel 2007 (Microsoft, США), IBM SPSS STATISTICS v. 26. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы, нижнего и верхнего квартилей Me [Q1-Q3]. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого

отличалось от нормального, выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки риска в группах сравнения выполняли расчет отношения шансов (ОШ, 95% ДИ). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10) или точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), оценка связи проводилась по критерию Крамера (V). Теснота корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока (ρ). Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 85 пациентов. Группу 1 составил 41 (48,3%) пациент с неблагоприятным исходом, из них у 12 (29,3%) человек наступил летальный исход. Группу 2 составили 44 пациента ($n = 51,8\%$). Среди пациентов группы 2 в 22 случаях (50%) дальнейшее ортопедическое лечение не выполняли в связи с отсутствием показаний или нежеланием пациентов

по причине удовлетворенности качеством жизни. Другим 22 пациентам (50%) был проведен очередной этап хирургического вмешательства, после которого данных за рецидив инфекции выявлено не было.

Между группами сравнения не было выявлено статистически значимых различий по половому составу, возрасту и антропометрическим данным (табл. 1).

У 11 (13%) пациентов, включенных в исследование, при проведении микробиологического исследования мочи в связи с наличием лейкоцитурии была выделена *Klebsiella* spp. с чувствительностью, аналогичной той, что была изолирована в интраоперационном материале. При этом выделение *Klebsiella* spp. в моче статистически не влияло на исход ($p = 0,752$).

Отмечается статистически значимое различие между группами по числу санирующих хирургических вмешательств ($p = 0,022$). В группе с неблагоприятным исходом в среднем было выполнено две операции [1–3], а с благоприятным — 1 [0–2]. При этом максимальное число санаций в анамнезе в группе 1 составило 7, в 2 группе — 5 (рис. 1).

Таблица 1

Сравнение групп по полу, возрасту, антропометрическим данным

Показатель	Группа 1 ($n = 41$)	Группа 2 ($n = 44$)	p
Мужской пол, n (%)	24 (58,6)	25 (56,8)	0,873
Возраст, лет, Ме (IQR)	59 [38–68]	61,5 [47,5–69,5]	0,526
Вес, кг, Ме (IQR)	76 [67–92]	82 [71–89,5]	0,673
Рост, см, Ме (IQR)	173 [162–178]	170 [164,5–176]	0,989

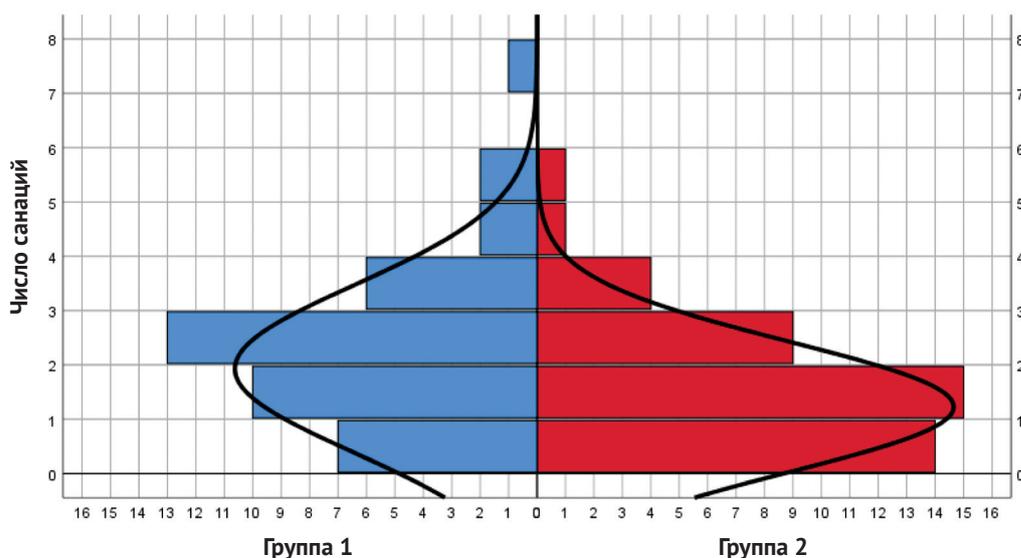


Рис. 1. Распределение пациентов по числу санирующих хирургических вмешательств в анамнезе в сравниваемых группах

Fig. 1. Distribution of patients by the number of debridement surgeries in the medical history in the comparison groups

При оценке влияния на исход длительности инфекционного процесса статистически значимых результатов получено не было ($p = 0,302$). Медиана длительности инфекционного процесса в группе 1 составила 455 [226–943], а в группе 2 — 488 [102,5–782,0] дней.

Вид выполняемого хирургического вмешательства не влиял на исход ($p = 0,234$). В более чем половине случаев пациентам проводили установку антимикробного спейсера с гентамицином (по результатам дооперационного микробиологического исследования в него добавляли ванкомицин, меропенем или фосфомицин). Вторым и третьим по частоте встречаемости типом хирургического вмешательства в обеих группах были санация с сохранением компонентов эндопротеза и резекционная артропластика с несвободной пересадкой мышечного лоскута (табл. 2).

Исследуемые группы были сопоставимы по локализации инфекционного процесса ($p = 0,241$), который в подавляющем большинстве случаев (96%) поражал нижнюю конечность: тазобедрен-

ный сустав — 54%, коленный сустав — 20%, длинные кости (бедренную, большеберцовую и малоберцовую) — 16,5% (табл. 3).

До проведения хирургического вмешательства значимых различий между группами по лабораторным показателям, являющимися маркерами анемии, белковой недостаточности и инфекционного воспаления, выявлено не было (табл. 4). Медиана уровня СРБ и СОЭ при поступлении в обеих группах была выше нормы, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. При этом в группе 1 уровень СРБ, лейкоцитов и СОЭ исходно были выше, чем в группе 2.

После операции уровни лабораторных маркеров воспаления в группах были сопоставимы, что, вероятно, отражает лабораторную картину раннего послеоперационного периода. Однако уровень альбумина в группе 1 был статистически значимо ниже, чем группе 2 ($p = 0,008$), что позволяет считать снижение данного маркера возможным предиктором неблагоприятного исхода.

Таблица 2

Виды хирургических вмешательств в группах, n (%)

Вид хирургического вмешательства	Группа 1 (n = 41)	Группа 2 (n = 44)	Всего
Установка антимикробного спейсера,	24 (58,5)	22 (50,0)	46
Санация с сохранением металлоконструкции	3 (7,3)	5 (11,4)	8
Мышечная пластика	3 (7,3)	4 (9,1)	7
Санация с установкой эндопротеза	4 (9,8)	2 (4,5)	6
Санация без удаления и установки металлоконструкции	4 (9,8)	0 (0)	4
Санация с удалением металлоконструкции	1 (2,4)	3 (6,8)	4
Второй этап двухэтапного лечения ППИ	0 (0)	3 (6,8)	3
Артродез	1 (2,4)	2 (4,5)	3
Ампутация	1 (2,4)	1 (2,3)	2
Замена одной металлоконструкции на другую	0 (0)	2 (4,5)	2

Таблица 3

Локализация выполнения операции в группах, n (%)

Локализация	Группа 1 (n = 41)	Группа 2 (n = 44)	Всего
Тазобедренный сустав	20 (48,8%)	26 (59,1%)	46
Коленный сустав	6 (14,6%)	11 (25%)	17
Кости голени	5 (12,2%)	2 (4,5%)	7
Бедренная кость	6 (14,6%)	1 (2,3%)	7
Голеностопный сустав	2 (4,9%)	1 (2,3%)	3
Плечевой сустав	1 (2,4%)	1 (2,3%)	2
Плечевая кость	1 (2,4%)	0 (0%)	1
Локтевой сустав	0 (0%)	1 (2,3%)	1
Пяточная кость	0 (0%)	1 (2,3%)	1

Таблица 4

Лабораторные маркеры до и после хирургического вмешательства

Лабораторный маркер	Группа 1 (n = 41)		Группа 2 (n = 44)		p
	Me	IQR	Me	IQR	
<i>До операции</i>					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,65	6,6–10,7	7,5	6,2–9,1	0,314
СОЭ, мм/час	52	30–62	40,5	22–63	0,268
Гемоглобин, г/л	111	95–126	117,5	100–131	0,371
СРБ, мг/л	45,5	11–76	27	27–37,5	0,097
Общий белок, г/л	74,5	63–79	74	68,5–81	0,275
Альбумин, г/л	35	33–43	41	35–43	0,102
<i>На 7–14-е сут. после операции (перед выпиской)</i>					
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,0	5–8,5	6,5	5,5–8	0,566
СОЭ, мм/час	30	21–44	34,5	22,5–52,5	0,365
Гемоглобин, г/л	102,5	91–114	105	95–115,5	0,751
СРБ, мг/л	20	9–39	20	8,5–41	0,846
Общий белок, г/л	62	56–67	63	59–70	0,211
Альбумин, г/л	32	30–35	34,5	32–42,5	0,008*

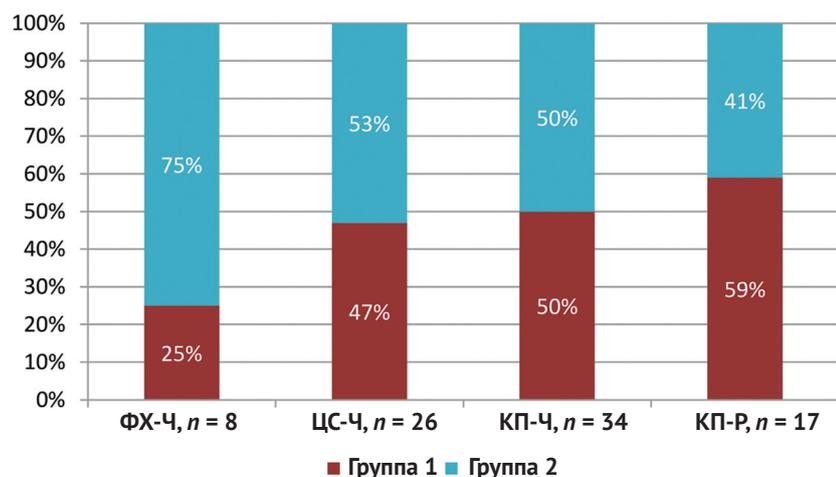
* – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

У 93% пациентов (n = 79) этиологическим агентом ИАИ выступала *K. pneumoniae*, у 7% (n = 6) – *K. oxitosa*. Статистически значимого влияния на исход принадлежность изолята к конкретному виду *Klebsiella* spp. не оказала (p = 0,445).

В исследуемой когорте пациентов в 69,5% случаев *Klebsiella* spp. была выделена в составе микробных ассоциаций. Полибактериальная инфекция с участием *Klebsiella* spp. встречалась в 2,27 раз чаще, чем монобактериальная. У 16,5% пациентов (n = 14) *Klebsiella* spp. входила в состав микробных ассоциаций с другими грамотрицательными и грамположительными микроорганизмами, у 18,9% (n = 16) – только с грамотрицательными (наиболее часто *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*

baumannii) и у 34,5% (n = 29) – только с грамположительными (наиболее часто представители рода *Staphylococcus* spp.). Межгрупповой анализ показал, что в группе 2 чаще встречалась монобактериальная инфекция а, в группе 1 – полибактериальная.

Доля штаммов *Klebsiella* spp. резистентных к фторхинолонам составила 90%, резистентных к цефалоспорином – 60%, резистентных к карбапенемам – 20%. Несмотря на то, что в анализируемых группах доли штаммов с чувствительностью/устойчивостью к определенным группам антибиотиков были сопоставимы (p = 0,461), была установлена определенная тенденция к ухудшению исходов с ростом резистентности (рис. 2).



ФХ-Ч – фторхинолон-чувствительные штаммы *Klebsiella* spp.,
 ЦС-Ч – цефалоспорино-чувствительные штаммы *Klebsiella* spp.,
 КП-Ч – карбапенем-чувствительные штаммы *Klebsiella* spp.,
 КП-Р – карбапенем-резистентные штаммы *Klebsiella* spp.

Рис. 2. Доля штаммов *Klebsiella* spp. с различной чувствительностью к антибактериальным препаратам, выделенных от пациентов групп сравнения

Fig. 2. Share of strains of *Klebsiella* spp. with different sensitivity to antibacterial drugs isolated from patients of the comparison groups

У 30% ($n = 26$) пациентов были изолированы штаммы *Klebsiella* spp., продуцирующие различные карбапенемазы (NDM, OXA-48, KPC). Однако статистически значимого влияния на исход продукция карбапенемаз возбудителем инфекционного процесса не оказала ($p = 0,482$). При этом среди пациентов группы 1 изоляты *Klebsiella* spp., продуцирующие различные карбапенемазы, встречались на 7% чаще, чем среди пациентов группы 2.

Клинический исход не зависел от особенностей антибактериальной терапии на стационарном этапе (табл. 5). У 15 (17,7%) пациентов всей когорты антибактериальная терапия была начата до хирургического вмешательства по причине септического состояния или по поводу предшествующего хирургического вмешательства. Из них доля пациентов с неблагоприятным исходом была в 1,5 раза выше, чем с благоприятным, однако статистической значимости получено не было ($p = 0,315$).

Анализ влияния необходимости коррекции антибактериальной терапии в послеоперационном периоде показал, что отсрочка назначения этиотропной терапии в отношении *Klebsiella* spp. до получения результатов микробиологического исследования (на 5–9-е сут. после операции) в 2,2 раза повышала шансы неблагоприятного исхода по сравнению с тем, когда этиотропная

антибактериальная терапия была назначена со дня хирургического вмешательства ($p = 0,193$; ОШ = 2,187, 95% ДИ: 0,764–6,258).

Пациентов с благоприятным исходом, принимавших фторхинолоны, было в 1,2 раза больше, чем тех, кому они не были назначены, однако их назначение на амбулаторном этапе не оказало статистически значимого влияния на исход ($p = 0,473$). При этом прием триметоприма-сульфаметоксола на амбулаторном этапе статистически значимо снижал риск неблагоприятного исхода ($p = 0,038$; $V = 0,235$). Также обращает на себя внимание корреляционная связь между назначением триметоприма-сульфаметоксола на амбулаторном этапе и наличием полимикробной ассоциации ($p = 0,006$; $\rho = 0,295$). Отсутствие назначения антибиотиков на амбулаторном этапе в 2,6 раз увеличивало шансы неблагоприятного исхода ($p = 0,111$).

Установлено, что значимо ухудшали отсроченные результаты лечения необходимость выполнения ревизионного вмешательства в раннем послеоперационном периоде ($p < 0,001$; ОШ = 15,86, 95% ДИ: 3,5–77,2), а также повторное выделение штаммов *Klebsiella* spp. в послеоперационном периоде ($p = 0,002$; ОШ = 4,96; 95% ДИ: 1,72–14,29) (табл. 6). При этом между указанными факторами имелась прямая корреляционная связь средней силы ($p < 0,001$; $\rho = 0,515$).

Таблица 5

Влияние антибиотикотерапии на амбулаторном этапе на исход лечения, n (%)

Фактор	Группа 1 ($n = 41$)	Группа 2 ($n = 44$)	Всего, n	p	ОШ (95% ДИ)
Назначение фторхинолонов на амбулаторном этапе	22 (45)	27 (55)	49	0,473	0,729 (0,308–1,728)
Назначение триметоприма-сульфаметоксола на амбулаторном этапе	5 (26)	14 (74)	19	0,038*	0,298 (0,096–0,922)
Назначение одновременно триметоприма-сульфаметоксола и фторхинолонов	2 (25)	6 (75)	8	0,268	0,325 (0,062–1,711)
Назначение иного антибактериального препарата	4 (57)	3 (43)	7	0,707	1,477 (0,310–7,042)
Отсутствие назначения антибиотиков	12 (66)	6 (33)	18	0,111	2,617 (0,897–7,812)

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 6

Особенности течения послеоперационного периода в группах сравнения, n (%)

Фактор	Группа 1 ($n = 41$)	Группа 2 ($n = 44$)	Всего, n	p	ОШ (95% ДИ)
Хирургическое вмешательство в раннем послеоперационном периоде	18 (90%)	2 (10%)	20	<0,001*	15,8 (3,5–77,2)
Положительный рост <i>Klebsiella</i> spp. в послеоперационных посевах	18 (75%)	6 (25%)	24	0,002*	4,96 (1,72–14,29)

* — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Наличие или отсутствие металлоконструкции при выписке из стационара не оказывало значимого влияния на прогноз течения ИАИ ($p = 0,307$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На исход комплексного лечения ИАИ влияют различные факторы, при этом одна из ведущих ролей принадлежит этиологии инфекционного процесса. По данным М. Beck с соавторами, риск развития рецидива после проведения санирующей операции на коленном или тазобедренном суставе составляет 25–67%, однако вероятность неблагоприятного прогноза зависит от этиологического агента [10]. В нашем исследовании, в котором мы оценивали исход у пациентов с ИАИ, вызванной *Klebsiella* spp., вероятность неблагоприятного исхода по результатам двухлетнего наблюдения составила 48%. Этот факт подтверждается результатами отдельных наблюдений, описывающих неблагоприятные исходы ППИ, вызванной грамотрицательными возбудителями, в среднем в 50% случаев [6].

На протяжении многих лет ведущими возбудителями ИАИ остаются грамположительные микроорганизмы (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*) [11, 12, 13]. Грамотрицательные микроорганизмы (представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*) суммарно составляют 17,5–18,6% спектра возбудителей ППИ [5]. Доля представителей семейства энтеробактерий в структуре спектра ортопедической инфекции, по данным 6-летнего мониторинга, проведенного С.А. Божковой с соавторами в 2012–2018 гг., выросла с 6,6 до 8,7%, что является крайне неблагоприятной тенденцией [5]. По данным А.В. Цискарашвили с соавторами, за период с 2015 по 2020 гг. она составила 8,2% [14]. При этом спектр возбудителей зависит от континента: по данным S. Sebastian с соавторами (Индия), доля грамотрицательных микроорганизмов в спектре возбудителей ИАИ достигала 61% [15], что значительно отличается от данных европейских регистров [16].

При том, что доля этих микроорганизмов в спектре ИАИ относительно невелика, существуют большие сложности, связанные с эрадикацией данных, в результате чего сама инфекция часто приобретает рецидивирующее течение [17]. Основная причина заключается в появлении различных механизмов резистентности к действию бета-лактамов антибиотиков и представителей группы фторхинолонов, по причине чего спектр антибактериальных средств для их эрадикации крайне сужен. В начале 2017 г. карбапенемазо-продуцирующие энтеробактерии были включены Всемирной организацией здравоохранения в группу патогенных микроорганизмов критического приоритета, представляющих серьезную

угрозу для здоровья и диктующих необходимость первоочередной разработки новых лекарственных препаратов [18].

В этиологии ППИ *K. pneumoniae* занимает одну из ведущих позиций среди представителей грамотрицательных микроорганизмов. По данным масштабного исследования, проведенного А. Paradopoulos с соавторами в 18 центрах, где оценивали исходы лечения пациентов с ортопедической инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами с широкой и множественной лекарственной устойчивостью, *K. pneumoniae* являлась этиологическим агентом только в 21,4% случаев, уступая *E. coli* и *P. aeruginosa* [16]. Отечественные исследователи публикуют данные, в которых указывают, что этот микроорганизм лидирует среди представителей семейства энтеробактерий: его доля в общем спектре возбудителей ППИ за 2017 г. составила 5,5% [5]. Эти же авторы обращают внимание на то, что 6,8% изолятов *K. pneumoniae*, выделенных от ортопедических больных в 2017–2019 гг., являются продуцентами различных карбапенемаз [19]. Данная группа пациентов представляет собой особую проблему, так как по данным M.J. Schwaber с соавторами, инфекции, вызванные грамотрицательными продуцентами карбапенемаз, особенно представителями семейства энтеробактерий, связаны с 50–90% летальностью и являются причиной одной из наиболее серьезных проблем для здравоохранения [20].

Анализ литературы свидетельствует о том, что факторы риска рецидивирования ИАИ изучены недостаточно [21]. Оценка исходов ИАИ, вызванной представителями семейства энтеробактерий вообще и *Klebsiella* spp. в частности, на сегодняшний день вызывает особые сложности. Большинство как отечественных, так и зарубежных публикаций содержат либо отдельные клинические примеры, либо описание лечения небольших выборок из нескольких пациентов с данной патологией. В нашем исследовании мы оценили исходы лечения ИАИ с поражением костей и суставов нижней и верхней конечностей, вызванной *Klebsiella* spp., у 85 пациентов, перенесших различные виды хирургического вмешательства. Такое небольшое число испытуемых относится к ограничениям исследования, однако по сравнению с аналогичными работами оно представляет собой достаточно большую выборку [18, 22].

Пациенты были поделены на две группы в зависимости от исхода в течение двухлетнего периода наблюдения за ними согласно критериям Делфи. Аналогичный период наблюдения за пациентами был выбран и исследовательской группой под руководством E. Giannitsioti, которая оценивала влияние различных параметров на исход лечения 57 пациентов с ППИ, вызванной

грамотрицательными микроорганизмами (12% — *Klebsiella* spp.) [22].

Вопрос, как интерпретировать выделение микроорганизмов в послеоперационных посевах и появление признаков воспалительного процесса в лабораторных анализах в раннем послеоперационном периоде, на сегодняшний день не решен. Ряд авторов придерживается мнения о том, что это рецидив ИАИ. Однако по своей сути это является обострением инфекции, которое обусловлено присутствием оставшихся возбудителей и фрагментов их биопленок в области хирургического вмешательства и кровяном русле. Причиной этого является нерациональная или недостаточная санация, неадекватная или недостаточно длительная антибактериальная терапия [21]. По данной причине к пациентам с неблагоприятным исходом мы не отнесли тех, у кого в раннем послеоперационном периоде при проведении микробиологического исследования был рост *Klebsiella* spp. При этом в нашем исследовании было подтверждено, что данный факт ухудшает отсроченные результаты лечения ($p = 0,002$).

Длительность инфекционного процесса примерно у половины пациентов из обеих групп в нашем исследовании составила больше года, при этом статистически значимых различий данного показателя не установлено ($p = 0,302$).

В ходе исследования в 13% случаев был выявлен рост изолятов *Klebsiella* spp. с идентичной чувствительностью из области раны и из мочи. Этот факт косвенно подтверждает вероятность гематогенного распространения возбудителей мочевой инфекции к протезированным суставам и области хирургического вмешательства, на что обращают внимание другие авторы [23, 24].

Влияние количества предшествующих санирующих вмешательств на прогноз было показано как в нашем исследовании ($p = 0,022$), так и в исследованиях других авторов, к примеру E. Giannitsioti с соавторами. Однако в этом же исследовании не было показано статистического влияния на исход лечения ППИ, вызванного грамотрицательными возбудителями, типа хирургического вмешательства ($p = 0,292$; ОШ = 1,902, 95% ДИ: 0,663–5,457) [22]. Аналогичные результаты мы получили и в нашей работе: в обеих группах более половины пациентов перенесли установку антимикробного спейсера, на втором и третьем местах были санация с сохранением металлоконструкции и мышечная пластика.

Многие исследователи акцентируют внимание на том факте, что спектр возбудителей ИАИ зависит от локализации инфекционного процесса. В частности, китайские исследователи Y. Tsai с соавторами по результатам своего наблюдения сделали вывод о том, что грамотрицательные

микроорганизмы (в частности представители семейства энтеробактерий) чаще выступают этиологическим агентом ППИ тазобедренного сустава, нежели коленного [25]. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании: в обеих группах доля пациентов с инфекцией тазобедренного сустава была выше (54%). На втором месте с большим отставанием находился коленный сустав (21%), а прочие локализации суммарно составляют 25%. Однако на исход заболевания локализация ИАИ статистически не повлияла ($p = 0,241$).

Гипоальбуминемия как фактор риска неблагоприятного исхода в случае как первичного эндопротезирования, так и лечения ИАИ, описывается в работах различных исследователей [26, 27, 28]. В нашей работе было получено статистически значимое ($p = 0,008$) влияние на вероятность рецидива инфекционного процесса за двухлетний период наблюдения низкого уровня сывороточного альбумина в анализе при выписке пациента из стационара (на 7–14-е сут. после проведенного хирургического вмешательства). По нашему мнению, низкий уровень альбумина может отрицательно влиять на метаболизм лекарственных средств, в частности антибактериальных препаратов, что может снижать их эффективность и эффективность лечения в целом.

По данным многих исследователей, исходы лечения ИАИ, вызванной грамотрицательными микроорганизмами, в целом хуже, чем грамположительными. Однако на прогноз влияет, прежде всего, характер возбудителя инфекционного процесса, наличие микробных ассоциаций и его чувствительность к тестируемым антибактериальным препаратам [29]. Обращает на себя внимание, что в нашем исследовании полибактериальная инфекция с участием *Klebsiella* spp. встречается в 2,27 раз чаще, чем монобактериальная. Этот факт подтверждается результатами работы других авторов [22].

По мнению A. Papadopoulos с соавторами, при ортопедической инфекции, вызванной бактериями с множественной и широкой лекарственной устойчивостью к антибиотикам, вероятность благоприятного исхода лечения была статистически значимо ниже ($p = 0,018$) [18]. В нашем исследовании не было получено статистически значимого влияния на исход чувствительности *Klebsiella* spp. к тестируемым антибактериальным препаратам. Однако при этом отмечалась тенденция к ухудшению прогноза в зависимости от степени резистентности микроорганизма к тестируемым антибиотикам. Среди пациентов, у которых ИАИ была вызвана *Klebsiella* spp., резистентной к карбапенемам, благоприятный исход наблюдался всего у 41%.

Антибиотикотерапия ортопедической инфекции, вызванной *Klebsiella* spp. — трудная задача.

В нашем исследовании выбор противомикробных препаратов, которые назначаются со дня проведенного хирургического вмешательства, проводится на основании данных анамнеза, результатов микробиологического исследования материала, забранного из свища, с раневой поверхности, из полости сустава, тканевых биоптатов или металлоконструкций с предыдущих операций. Исключение составляли пациенты, которые поступали в септическом состоянии, и антибиотики до операции им были назначены по жизненным показаниям, либо антибиотикотерапия была назначена со дня предшествующего хирургического вмешательства (17%). Среди пациентов с неблагоприятным исходом в 1,5 раза чаще встречались те, кому антибактериальная терапия была назначена еще до операции, однако статистически значимого влияния на исход получено не было ($p = 0,315$).

У 66% пациентов стартовая антибактериальная терапия проводилась препаратами, к которым выделенный у пациента изолят *Klebsiella* spp. сохранял чувствительность, то есть была этиотропной. При этом статистически значимого влияния на исход процент адекватной стартовой антибиотикотерапии не оказал ($p = 0,193$). Доля пациентов с неблагоприятным исходом, кому этиотропная антибактериальная терапия была назначена только после получения результатов интраоперационных посевов (6–9-е сут.), была на 8% выше, чем с благоприятным. Это позволяет сделать вывод о том, что отсрочка с назначением адекватного антибиотика может стать дополнительным предиктором неудачи лечения перипротезной инфекции.

По современным рекомендациям антибактериальная терапия на амбулаторном этапе должна длиться не менее 6–8 нед. [30]. Однако выбор конкретного антибактериального препарата — один из самых сложных вопросов в лечении ИАИ, вызванной *Klebsiella* spp. По данным 6-летнего мониторинга структуры и резистентности ведущих возбудителей ППИ, проведенного С.А. Божковой с соавторами, резистентность *Klebsiella* spp. к ципрофлоксацину составила 84%, а к моксифлоксацину — 86%, триметоприму-сульфаметоксазолу — 76% [5]. В нашем исследовании лишь у 8 пациентов (9,5%) были выделены изоляты, чувствительные к фторхинолонам. Долю штаммов, чувствительных к триметоприму-сульфаметоксазолу определить трудно, так как чувствительность к данному лекарственному препарату не входила в стандартную панель и определялась только при наличии резистентности к двум группам антибактериальных препаратов (фторхинолонов и цефалоспоринов) и, соответственно, была определена не для всех изолятов.

При оценке влияния на исходы перорального приема фторхинолонов пациентами на амбула-

торном этапе статистической значимости получено не было ($p = 0,473$). Однако была доказана прямая связь между вероятностью благоприятного исхода и амбулаторным приемом триметоприма-сульфаметоксазола ($p = 0,038$). Однако, учитывая прямую корреляционную связь между назначением триметоприма-сульфаметоксазола и наличием у пациента полимикробной ассоциации, в состав которой входила *Klebsiella* spp., можно предположить, что благоприятный исход был обусловлен антибактериальным воздействием на иные микроорганизмы, входящие в состав ассоциации. По мнению отдельных авторов, данный препарат может быть назначен при ИАИ, вызванной представителями семейства энтеробактерий, для перорального приема на амбулаторном этапе как альтернатива фторхинолонами (или вместе с ними) [6, 30]. Мы планируем продолжить изучение влияния на исход комплексного лечения ИАИ назначения триметоприма-сульфаметоксазола и фторхинолонов на амбулаторном этапе в проспективном исследовании.

Важнейшими статистически значимыми предикторами неблагоприятного исхода являлись проведенное ревизионное хирургическое вмешательство в раннем послеоперационном периоде ($p < 0,001$) и наличие положительного роста *Klebsiella* spp. в послеоперационных посевах ($p = 0,002$). Обращает на себя внимание наличие прямой корреляционной связи между этими факторами ($p < 0,001$; $\rho = 0,515$), что позволяет сделать вывод о том, что недостаточно эффективная санация очага инфекции может стать причиной рецидива и очередного хирургического вмешательства.

По данным А. Papadopoulos с соавторами, наличие металлоконструкции является независимым фактором риска неблагоприятного исхода при лечении ИАИ, вызванной грамотрицательными микроорганизмами ($p < 0,001$; ОШ = 3,57, 95% ДИ: 1,68–7,58) [18]. Однако в нашем исследовании данные наблюдения не подтвердились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования отмечается статистически значимая прямая связь между вероятностью неблагоприятного исхода лечения пациентов с ИАИ, вызванной *Klebsiella* spp., и числом санлирующих хирургических вмешательств в анамнезе, низким уровнем сывороточного альбумина (г/л) на 7–14-е сут. после проведенной операции, проведением ревизионного вмешательства в раннем послеоперационном периоде, положительным ростом *Klebsiella* spp. в послеоперационных посевах. Вероятность благоприятного исхода увеличивает назначение триметоприма-сульфаметоксазола для перорального приема на амбулаторном этапе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Возможный конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на участие в исследовании и публикацию результатов.

DISCLAIMERS

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. The authors obtained written consent from patients to participate in the study and publish the results.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Jernigan J.A., Hatfield K.M., Wolford H., Nelson R.E., Olubajo B., Reddy S.C. et al. Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012-2017. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1309-1319. doi: 10.1056/NEJMoa1914433.
- Li Y., Zhang X., Ji B., Wulamu W., Yushan N., Guo X. et al. One-stage revision using intra-articular carbapenem infusion effectively treats chronic periprosthetic joint infection caused by Gram-negative organisms. *Bone Joint J.* 2023;105-B(3):284-293. doi: 10.1302/0301-620X.105B3.BJJ-2022-0926.R1.
- Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В. и др. AMRmap – система мониторинга антибиотико-резистентности в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2023;23(2):198-204. doi: 10.36488/cmasc.2021.2.198-204.
- Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Eidelstein M.V., Avramenko A.A., Dekhnich A.V. et al. AMRmap is an antibiotic resistance monitoring system in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2023;23(2):198-204. (In Russian). doi: 10.36488/cmasc.2021.2.198-204.
- Drago L., De Vecchi E., Bortolin M., Zagra L., Romanò 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
- Божкова С.А., Касимова А.Р., Тихилов Р.М., Полякова Е.М., Рукина А.Н., Шабанова В.В. и др. 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.
- Vozhkova S.A., Kasimova A.R., Tikhilov R.M., Polyakova E.M., Rukina A.N., Shabanova V.V. et al. Unfavorable trends in the etiology of orthopedic infection: results of 6-year monitoring of the structure and resistance of leading pathogens. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018;24(4):20-31. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-4-20-31.
- Pfang B.G., García-Cañete J., García-Lasheras J., Blanco A., Auñón Á., Parron-Cambero R. et al. Orthopedic implant-associated infection by multidrug resistant enterobacteriaceae. *J Clin Med.* 2019;8(2):220. doi: 10.3390/jcm8020220.
- Mur I., Jordán M., Rivera A., Pomar V., González J., Lopez-Contreras J. et al. Do prosthetic joint infections worsen the functional ambulatory outcome of patients with joint replacements? A retrospective matched cohort study. *Antibiotics.* 2021;9:872. doi: 10.3390/antibiotics9120872.
- 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.
- Diaz-Ledezma C., Higuera C.A., Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop.* 2013;471(7):2374-2382. doi: 10.1007/s11999-013-2866-1.
- Beck M., Christen B., Zdravkovic V., Brand C., Spoerri A. SIRIS Report 2019. Annual report of the swiss national joint registry, hip and knee, 2012–2018. 2019. URL: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.15632.56323>.
- Akindolire J., Morcos M.W., Marsh J.D., Howard J.L., Lanting B.A., Vasarhelyi E.M. The economic impact of periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Can J Surg J Can Chir.* 2020;63(1):E52-56. doi: 10.1503/cjs.004219.
- Li H., Fu J., Niu E., Chai W., Xu C., Hao L.B. et al. The risk factors of polymicrobial periprosthetic joint infection: a single-center retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):780. doi: 10.1186/s12891-021-04664-0.
- Valenzuela M.M., Averkamp B.J., Odum S.M., Rowe T.M., Fehring T.K. Polymicrobial colonization of prosthetic joint infections treated with open wound management. *J Arthroplasty.* 2022;37(7S):S653-656. doi: 10.1016/j.arth.2022.03.016.
- Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности. *Гений ортопедии.* 2022;28(2):179-188. doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188.
- Tsiskarashvili A.V., Melikova R.E., Novozhilova E.A. Analysis of six-year monitoring of the main pathogens of periprosthetic infection of large joints and their tendency to resistance. *Genij Ortopedii.* 2022;28(2):179-188. (In Russian). doi: 10.18019/1028-4427-2022-28-2-179-188.

15. Sebastian S., Malhotra R., Sreenivas V., Kapil A., Chaudhry R., Dhawan B. A clinico-microbiological study of prosthetic joint infections in an Indian tertiary care hospital: role of universal 16S rRNA gene polymerase chain reaction and sequencing in diagnosis. *Indian J Orthop.* 2019;53(5):646-654. doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_551_18.
16. Papadopoulos A., Ribera A., Mavrogenis A.F., Rodriguez-Pardo D., Bonnet E., Salles M.J. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative prosthetic joint infections: Role of surgery and impact of colistin administration. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(3): 294-301. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.018.
17. Ливенцов В.Н., Божкова С.А., Тихилов Р.М., Артюх В.А. Исходы ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава после резекционной артропластики с несвободной пересадкой мышечного лоскута у пациентов с трудноизлечимой перипротезной инфекцией. *Травматология и ортопедия России.* 2022;28(3):5-15. doi: 10.17816/2311-2905-1808. Liventsov V.N., Bozhkova S.A., Tikhilov R.M., Artyukh V.A. Outcomes of revision hip replacement after resection arthroplasty with non-free muscle flap transplantation in patients with intractable periprosthetic infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2022;28(3):5-15. (In Russian). doi: 10.17816/2311-2905-1808.
18. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(2):181-186. doi: 10.36488/смас.2019.2.181-186. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Practical application of AMRmap: elements of the «from general to particular» approach on the example of *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):181-186. (In Russian). doi: 10.36488/смас.2019.2.181-186.
19. Божкова С.А., Гордина Е.М., Шнейдер О.В., Рукина А.Н., Шабанова В.В. Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020;22(1):47-52. doi: 10.36488/смас.2020.1.47-52. Bozhkova S.A., Gordina E.M., Schneider O.V., Rukina A.N., Shabanova V.V. Resistance of carbapenemase-producing strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with orthopedic infection. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2020;22(1):47-52. (In Russian). doi: 10.36488/смас.2020.1.47-52.
20. Schwaber M.J., Klarfeld-Lidji S., Navon-Venezia S., Schwartz D., Leavitt A., Carmeli Y. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3): 1028-1033. doi: 10.1128/AAC.01020-07.
21. Кочиш А.А., Божкова С.А. Современное состояние проблемы лечения пациентов с рецидивирующим течением перипротезной инфекции тазобедренного сустава (обзор литературы). *Кафедра травматологии и ортопедии.* 2020;41(3):11-22. doi: 10.17238/issn2226-2016.2020.3.11-22. Kochish A.A., Bozhkova S.A. The current state of the problem of treatment of patients with recurrent periprosthetic infection of the hip joint (literature review). *Department of Traumatology and Orthopedics.* 2020;41(3):11-22. (In Russian). doi: 10.17238/issn2226-2016.2020.3.11-22.
22. Giannitsioti E., Salles M.J., Mavrogenis A., Rodriguez-Pardo D., Los-Arcos I., Ribera A. et al. Osteosynthesis-associated infection of the lower limbs by multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria: a multicentre cohort study. *J Bone Joint Infect.* 2022;7(6):279-288. doi: 10.5194/jbji-7-279-2022.
23. D'Ambrosia R.D., Shoji H., Heater R. Secondarily infected total joint replacements by hematogenous spread. *J Bone Joint Surg Am.* 1976;58(4):450-453.
24. Gómez-Ochoa S.A., Espín-Chico B.B., García-Rueda N.A., Vega-Vera A., Osma-Rueda J.L. Risk of surgical site infection in patients with asymptomatic bacteriuria or abnormal urinalysis before joint arthroplasty: systematic review and meta-analysis. *Surg Infect.* 2019;20(3): 159-166. doi: 10.1089/sur.2018.201.
25. Tsai Y., Chang C.H., Lin Y.C., Lee S.H., Hsieh P.H., Chang Y. Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. *J Orthop Surg Hong Kong.* 2019;27(2):2309499019847768. doi: 10.1177/2309499019847768
26. Божкова С.А., Ливенцов В.Н., Тихилов Р.М., Романо К.Л., Кочиш А.Ю., Лабутин Д.В. и др. Белково-энергетическая недостаточность как предиктор ранних повторных ревизий после санирующих операций у пациентов с трудноизлечимой перипротезной инфекцией. *Травматология и ортопедия России.* 2023;28(1):39-45. doi: 10.17816/2311-2905-1717. Bozhkova S.A., Liventsov V.N., Tikhilov R.M., Romano C.L., Kochish A.Yu., Labutin D.V. et al. Protein-Energy Malnutrition as a Predictor of Early Recurrent Revisions After Debridement Surgery in Patients With Difficult-to-Treat Periprosthetic Infection. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2023;28(1):39-45. (In Russian). doi: 10.17816/2311-2905-1717.
27. Bohl D.D., Shen M.R., Kayupov E., Cvetanovich G.L., Della Valle C.J. Is hypoalbuminemia associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? A study of 4517 patients from the national surgical quality improvement program. *J Arthroplasty.* 2016;31(5):963-967. doi: 10.1016/j.arth.2015.11.025.
28. Bohl D.D., Shen M.R., Kayupov E., Della Valle C.J. Hypoalbuminemia independently predicts surgical site infection, pneumonia, length of stay, and readmission after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016;31(1): 15-21. doi: 10.1016/j.arth.2015.08.028.
29. Cunningham D.J., Kavolus J.J., Bolognesi M.P., Wellman S.S., Seyler T.M. Specific infectious organisms associated with poor outcomes in treatment for hip periprosthetic infection. *J Arthroplasty.* 2017;32(6): 1984-1990.e5. doi: 10.1016/j.arth.2017.01.027.
30. Miller R., Higuera C.A., Wu J., Klika A., Babic M., Piuze N.S. Periprosthetic joint infection: a review of antibiotic treatment. *JBJS Rev.* 2020;8(7):e1900224. doi: 10.2106/JBJS.RVW.19.00224.

Сведения об авторах✉ *Туфанова Ольга Сергеевна*

Адрес: Россия, 195427, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Байкова, д. 8
<https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>
e-mail: katieva@mail.ru

Касимова Алина Рашидовна — канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Астахов Денис Игоревич

<https://orcid.org/0009-0007-7129-1553>
e-mail: denmail_69@mail.ru

Рукина Анна Николаевна

<https://orcid.org/0000-0003-3307-4674>
e-mail: anrukina@win.rniito.ru

Божкова Светлана Анатольевна — д-р мед. наук

<http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

Authors' information✉ *Olga S. Tufanova*

Address: 8, Akademika Baykova st., St. Petersburg, 195427,
Russia
<https://orcid.org/0000-0003-4891-4963>
e-mail: katieva@mail.ru

Alina R. Kasimova — Cand. Sci. (Med.)

<https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>
e-mail: kasi-alina@yandex.ru

Denis I. Astahov

<https://orcid.org/0009-0007-7129-1553>
e-mail: denmail_69@mail.ru

Anna N. Rukina

<https://orcid.org/0000-0003-3307-4674>
e-mail: anrukina@win.rniito.ru

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.)

<http://orcid.org/0000-0002-2083-2424>
e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru