

# ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

УДК 616–022.7:616–092:616–002.32:617–089.844:611.728.2

Оригинальная статья

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРВИЧНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ КОЛЕННОГО СУСТАВА

**И. В. Бабушкина** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат медицинских наук; **А. С. Бондаренко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заместитель декана лечебного факультета и факультета клинической психологии; **В. Ю. Ульянов** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, доктор медицинских наук; **Ю. А. Чибрикова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка 6 курса лечебного факультета; **Р. Г. Адилев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студент 6 курса лечебного факультета; **Е. С. Купина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка 6 курса педиатрического факультета.

## THE ETIOLOGICAL ROLE OF OPPORTUNISTIC MICROFLORA IN THE PATHOGENESIS OF IMPLANT-ASSOCIATED INFLAMMATION IN PATIENTS AFTER PRIMARY TOTAL KNEE REPLACEMENT

**I. V. Babushkina** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Sciences; **A. S. Bondarenko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Vice-Dean of Medical Faculty and Faculty of Clinical Psychology; **V. Yu. Ulyanov** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Deputy Director for Science and Innovations, Doctor of Medical Sciences; **Yu. A. Chibrikova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Medical Faculty, Student; **R. G. Adilov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Medical Faculty, Student; **E. S. Kupina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Pediatric Faculty, Student.

Дата поступления — 28.12.2017 г.

Дата принятия в печать — 20.02.2018 г.

**Бабушкина И. В., Бондаренко А. С., Ульянов В. Ю., Чибрикова Ю. А., Адилев Р. Г., Купина Е. С.** Этиологическая роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного эндопротезирования коленного сустава. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (1): 30–34.

**Цель:** изучить этиологическую роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного эндопротезирования коленного сустава и антибиотикоустойчивость основных групп возбудителей. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ микробиологических исследований образцов клинического материала от 383 пациентов с имплантат-ассоциированным воспалением, развившимся после первичного эндопротезирования коленного сустава. **Результаты.** Грампозитивные кокки (63,5%) являются ведущими возбудителями имплантат-ассоциированного воспаления, отмечена тенденция к увеличению этиологической роли коагулазоположительных стафилококков. Среди грамотрицательной флоры (33,4%) основными возбудителями были представители семейства *Enterobacteraceae* и неферментирующие бактерии. Выявлен высокий уровень резистентности штаммов *Staphylococcus spp.* к антибиотикам различных групп, наиболее активными были препараты групп оксазолидинонов и глицилциклинов. Отмечен высокий уровень резистентности грамотрицательных бактерий к цефалоспорином и макролидам; наибольшая активность выявлена у карбапенемов и фторхинолонов. **Заключение.** Наиболее значимыми этиологическими факторами в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного эндопротезирования коленного сустава являются грампозитивные кокки и грамотрицательные представители семейства *Enterobacteraceae* и неферментирующие бактерии.

**Ключевые слова:** имплантат-ассоциированное воспаление, этиология, условно-патогенная микрофлора, патогенез, первичное эндопротезирование, коленный сустав.

**Babushkina IV, Bondarenko AS, Ulyanov VYu, Chibrikova YuA, Adilov RG, Kupina ES.** The etiological role of opportunistic microflora in the pathogenesis of implant-associated inflammation in patients after primary total knee replacement. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (1): 30–34.

**The aim:** to study etiological role of opportunistic microflora in the pathogenesis of implant-associated inflammation in patients after primary knee joint replacement and antibiotic sensitivity of main agent groups. **Material and Methods.** The retrospective analysis of microbiological samples of 383 patients with implant-associated inflammation occurred after primary total knee replacement. **Results.** Gram-positive cocci (63.5%) are the leading agents of implant-associ-

ated inflammation, and there is an increase in the etiological role of coagulase-positive Staphylococci. Main agents of Gram-negative group were *Enterobacteraceae* and non-enzyme bacteria. We revealed high resistance of *Staphylococcus spp.* to antibiotics of various groups. Oxazolidinones and glycolcyclines were the most active among all antibiotic groups. Gram-negative bacteria were highly resistant to cephalosporine and macrolides with carbapenems and fluoroquinolones being most active. **Conclusion.** Gram-negative *Enterobacteraceae*, non-enzyme bacteria and Gram-positive cocci are most significant etiological factors in the pathogenesis of implant-associated inflammation in patients after primary total knee replacement.

**Key words:** implant-associated inflammation, etiology, opportunistic microflora, pathogenesis, primary replacement, knee joint.

**Введение.** Имплантат-ассоциированное воспаление остается одной из основных проблем неудовлетворительных результатов первичного эндопротезирования коленного сустава [1], что связано с особенностями патогенеза этого типового патологического процесса, для которого характерно формирование микробной биопленки, защищающей возбудителей инфекции за счет образования полисахаридного комплекса от воздействия факторов неспецифического и специфического иммунитета, а также антибактериальных препаратов [1, 2]. Дифференциальная диагностика между инфекционными осложнениями и асептической нестабильностью часто бывает затруднена в связи со сложностями микробиологической верификации патологического процесса, необходимостью бактериального исследования аспирата или интраоперационных образцов перипротезных тканей, замедленным ростом возбудителей имплантат-ассоциированного воспаления [3]. Достаточно часто инфекционные осложнения, вызванные низковирулентными (low-grade) возбудителями, например эпидермальным стафилококком, ошибочно расцениваются как асептическая нестабильность [4, 5].

Грамположительная кокковая флора чаще обуславливает случаи «ранней» послеоперационной инфекции [6]. Широкое распространение метициллинрезистентных штаммов стафилококка (MRS-инфекции) затрудняет этиотропную терапию перипротезных инфекционных осложнений в связи с частым отсутствием чувствительности не только к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, но и к другим классам антибактериальных препаратов. «Поздние» инфекционные осложнения с одинаковой частотой обусловлены как грамположительной аэробной кокковой флорой, так и грамотрицательными аэробными и анаэробными бактериями. В настоящее время особое внимание уделяется роли микробных ассоциаций и полимикробной этиологии нагноений после эндопротезирования [6].

Для выбора эффективной антимикробной терапии важна идентификация так называемых «трудных для лечения» (Difficult-To-Treat — DTT) возбудителей, в связи с тем что спектр антибактериальных препаратов, активных в отношении возбудителей в составе микробной биопленки, сформированных патогенами, классифицируемыми как DTT-возбудители, крайне ограничен [6, 7].

Принимая во внимание особенности патогенеза имплантат-ассоциированного воспаления, предполагается учитывать, наряду с минимальной подавляющей концентрацией (MIC), более значимые показатели, такие как минимальная подавляющая биопленку эрадикационная концентрация (МВЕС) [7].

**Цель:** изучить этиологическую роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного

эндопротезирования коленного сустава и антибиотикочувствительность основных групп возбудителей.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов микробиологических исследований образцов клинического материала от 383 пациентов, находившихся на лечении в НИИТОН СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России в период с 2014 по 2017 г. с имплантат-ассоциированным воспалением, развившимся в сроки от 4 недель до 12 месяцев после первичного эндопротезирования коленного сустава. Идентификацию микроорганизмов осуществляли по общепринятым методам (приказ МЗ СССР №535). Клинический материал (отделяемое ран, аспират, интраоперационные образцы перипротезных тканей) высевали на селективные и дифференциально-диагностические питательные среды, изучали морфологические, культуральные и тинкториальные свойства микроорганизмов. Микроорганизмы идентифицировали с использованием микробиологического анализатора BD BBL™ Crystal™ AutoReader (Becton Dickinson, США) и панелей Crystal™ Enteric/Nonfermenter ID Kit, Crystal™ Gram-Positive ID Kit (Becton Dickinson, США). Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам определяли диско-диффузионным методом (МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам») с использованием Mueller-Hinton-Agar (Becton Dickinson, США) и сенси-дисков (Becton Dickinson, США). Детекцию метициллинрезистентности проводили с использованием «MeReSa Agar Base, MRSA Alert™» (HiMedia, Индия). Для пробоподготовки применяли Densi-La-Meter (Pliva-Lachema Diagnostika, Чехия).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 20. Большинство полученных данных не соответствовали закону нормального распределения, поэтому взаимосвязь между качественными признаками устанавливали путем выявления взаимной сопряженности, для чего определяли критерий  $\chi^2$ . Рассчитывали показатель достоверности  $p$ , значения которого считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Проведенный анализ этиологической структуры возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений после первичного эндопротезирования коленного сустава продемонстрировал достаточное разнообразие микроорганизмов различных таксономических групп. Всего за указанный период исследовано 695 образцов от 383 пациентов. Отмечено, что в 48,3% исследований выделена монокультура микроорганизмов, в 16,9% обнаружена микробная ассоциация, 34,7% образцов не дали бактериального роста. В составе микробных ассоциаций преимущественно выделены *S.aureus* в сочетании с грамотрицательными неферментирующими бактериями или дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

В структуре выделенной микрофлоры преобладали грамположительные кокки, на долю которых приходилось 63,5% случаев. Штаммы стафилококка

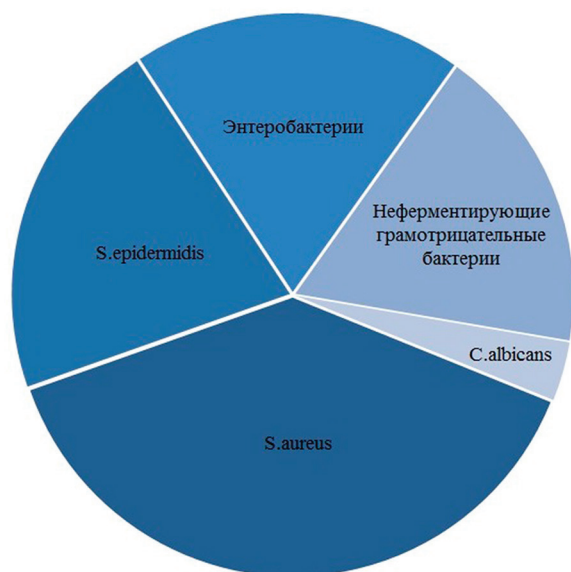


Рис. 1. Этиологическая структура основных возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений, представленных в виде монокультуры

составляли 53,9% случаев, из них к коагулазоположительным относилось 34,8% выделенных штаммов (*S.aureus*); 19,1% составляли штаммы *S.epidermidis*. Другие микроорганизмы, относящиеся к грамположительной кокковой флоре (*Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*), встречались реже (9,6%) (рис. 1).

Как самостоятельный возбудитель инфекционно-воспалительных осложнений стафилококк обнаружен у 53,9% пациентов, в составе микробных ассоциаций — у 11,3% обследованных; всего штаммы *Staphylococcus spp.* в исследуемом материале выделены у 65,2% пациентов.

Отмечено увеличение доли *S.aureus* в этиологической структуре возбудителей имплантат-ассоциированного воспаления в 2016–2017 гг. на 18,3% по сравнению с 2014–2015 гг. ( $\chi^2=7,15$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ). Количество инфекционных осложнений, связанных с инфицированием низковирулентными коагулазоотрицательными стафилококками, в 2016–2017 гг. уменьшилось на 21,1% по сравнению в 2014–2015 гг. ( $\chi^2=11,43$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ).

Представители грамотрицательной флоры встречались в 33,4% случаев. Среди них наиболее часто обнаруживались микроорганизмы, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae* (17,3%). Выявлено широкое видовое разнообразие энтеробактерий, выделенных у пациентов с гнойными осложнениями — более 14 видов. Основными представителями энтеробактерий были *E.coli* — 12,8% и *Enterobacter spp.* — 4,5%, другие представители (*Klebsiella spp.*, *Kluyvera spp.*, *Proteus spp.*) встречались значительно реже. Неферментирующие грамотрицательные бактерии встречались в 16,1% случаев, среди них штаммы *Ps.aeruginosa* составляли 12,8%, штаммы *Acinetobacter spp.* — 6,7%.

Следует отметить возрастание удельного веса энтеробактерий среди представителей грамотрицательной флоры в 2016–2017 гг. на 12,7% по сравнению в 2014–2015 гг. ( $\chi^2=6,19$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ). Особое внимание следует обратить на грамотрицательные неферментирующие бактерии рода *Acinetobacter*, ко-

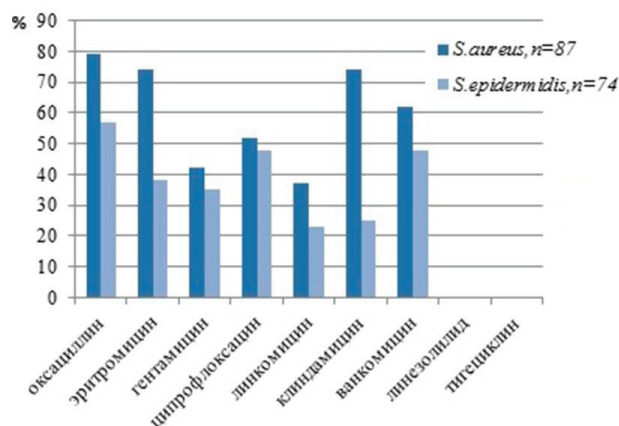


Рис. 2. Устойчивость к антибактериальным препаратам штаммов *Staphylococcus spp.*, %

торые встречались в 6,7% случаев, но все выделенные штаммы были полирезистентными.

Дрожжеподобные грибы рода *Candida* выделяли спорадически (3,1%) в виде самостоятельного возбудителя имплантат-ассоциированного воспаления, в составе микробных ассоциаций они выявлены в 38,3% случаев.

Проведен анализ антибиотикограмм 161 штамма стафилококка, выделенного у пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями после первичного эндопротезирования коленного сустава. Изучена чувствительность микроорганизмов к 17 антибактериальным препаратам семи классов (рис. 2).

Частота выделения штаммов *S.aureus*, устойчивых в метициллину (MRSA), составила 79,8%; штаммов *S.epidermidis* (MRSE) — 57,9%. Таким образом, метициллинрезистентность, определяющая устойчивость ко всем  $\beta$ -лактамам антибиотикам, у штаммов *S.aureus* была выше, чем у штаммов *S.epidermidis* ( $\chi^2=7,382$ ;  $df=2$ ;  $p<0,05$ ).

Выявлено наличие резистентности клинических штаммов стафилококка к хинолонам. Устойчивыми к ципрофлоксацину оказались 52,4% штаммов золотистого и 48,7% штаммов эпидермального стафилококка; к левофлоксацину 48,3 и 27,3% штаммов соответственно; к моксифлоксацину 39,8% штаммов *S.aureus* и 29,2% штаммов *S.epidermidis*. К представителю группы макролидов — эритромицину были резистентны 74,5% штаммов *S.aureus* и 55,2% *S.epidermidis*.

Установлен высокий уровень резистентности штаммов *Staphylococcus spp.* к антибактериальным препаратам группы линкозамидов. К клиндамицину были резистентны 74,3% штаммов золотистого стафилококка и 25,7% штаммов эпидермального стафилококка; к линкомицину 37,4% штаммов золотистого стафилококка и 23,5% штаммов эпидермального стафилококка. Линкозамиды и гликопептиды являются препаратами выбора при MRS-инфекции, поэтому следует отметить высокий уровень резистентности штаммов *Staphylococcus spp.* к ванкомицину: 62,4% штаммов *S.aureus* и 48,5% штаммов *S.epidermidis* были устойчивы к данному препарату.

Антибиотики группы оксазолидинонов показаны при инфекционных осложнениях, вызванных MRS-штаммами, обладающими сниженной чувствительностью к гликопептидам. К наиболее широко применяемому антибиотику этой группы — линезолиду устойчивых штаммов стафилококка не выявлено. К

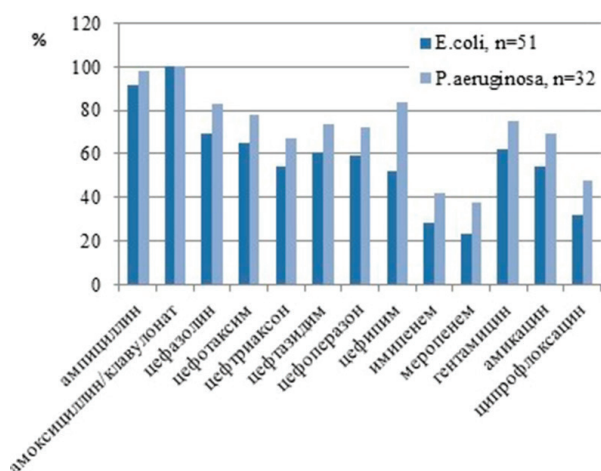


Рис. 3. Устойчивость к антибактериальным препаратам клинических штаммов грамотрицательных бактерий, %

представителю группы глицилциклинов — тигециклину также не выявлено резистентных штаммов.

В результате анализа антибиотикограмм установлено, что у штаммов, выделенных в составе микробных ассоциаций и в виде монокультуры, чувствительность к антибактериальным препаратам существенно различается. У штаммов *S.aureus*, выделенных в виде монокультуры, устойчивость к метициллину, определяющая устойчивость ко всем  $\beta$ -лактамам, обнаружена в 79,8% случаев, тогда как штаммы *S.aureus*, выделенные в составе микробных ассоциаций, метициллинрезистентными были в 85,4% случаев ( $\chi^2=9,351$ ;  $p<0,05$ ). Среди штаммов *S.epidermidis*, выделенных в виде монокультуры, 57,9% были метициллинрезистентными (MRSE), в составе микробных ассоциаций резистентность к метициллину была обнаружена у 74,9% штаммов ( $\chi^2=7,268$ ;  $p<0,05$ ).

У выделенных клинических штаммов грамотрицательных бактерий проанализирована чувствительность к 15 антибактериальным препаратам. Установлен высокий уровень резистентности штаммов энтеробактерий и грамотрицательных неферментирующих бактерий к профильным антибиотикам (рис. 3).

Все исследуемые штаммы энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий были устойчивы к ингибиторозащитному пенициллину (амоксиклаву); к пенициллину расширенного спектра действия (ампициллину) — 92,5% штаммов *E.coli* и 98,7% штаммов *P.aeruginosa*. Выявлен высокий уровень резистентности клинических штаммов грамотрицательных бактерий к цефалоспорином. К цефазолину были устойчивы 69,5% штаммов *E.coli* и 83,0% штаммов *P.aeruginosa*. К цефалоспорином III поколения (цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму, цефоперазону) были устойчивы 60,3% штаммов *E.coli* и 73,1% штаммов *P.aeruginosa*. К цефепиму резистентны 52,4% штаммов *E.coli* и 84,2% штаммов *P.aeruginosa*. Выявлена устойчивость штаммов грамотрицательных бактерий к аминогликозидам (62,7% штаммов *E.coli* и 75,1% штаммов *P.aeruginosa* были устойчивыми к гентамицину, к амикацину 54,5% штаммов *E.coli* и 69,3% штаммов *P.aeruginosa*).

Наиболее выраженная активность в отношении штаммов грамотрицательных бактерий отмечена у карбапенемов (75,1% штаммов *E.coli* и 67,8% штаммов *P.aeruginosa* были чувствительны к имипенему и меропенему). Несколько меньшая активность на-

блюдалась у антибиотиков группы фторхинолонов: 63,8% штаммов *E.coli* и 51,3% штаммов *P.aeruginosa* чувствительны к ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину.

**Обсуждение.** Установлено, что ведущим возбудителем имплантат-ассоциированного воспаления является грамположительная кокковая флора, представленная в основном штаммами *S.aureus* и коагулазоотрицательными стафилококками. Обнаружена тенденция к дальнейшему увеличению роли *S.aureus* в этиологической структуре возбудителей инфекционно-воспалительных осложнений после первичного эндопротезирования коленного сустава

Широкое распространение метициллинорезистентных штаммов *S.aureus* (MRSA) и *S.epidermidis* (MRSE) создает сложную проблему в плане выбора рациональной антибиотикотерапии, в связи с тем что для этих штаммов характерна не только устойчивость ко всем  $\beta$ -лактамам, но и ассоциированная устойчивость к аминогликозидам, макролидам, линкозаминам и тетрациклинам.

Существенная роль стафилококков в этиологической структуре ортопедической инфекции обусловлена не только высокой частотой их встречаемости и высоким уровнем приобретенной устойчивости к антибактериальным препаратам различных групп, но и способностью быстро формировать многоуровневые микробные биопленки на поверхности искусственных имплантатов. Присутствие возбудителей в составе биопленок затрудняет диагностику перипротезной инфекции и значительно снижает эффективность антибактериальной терапии, в том числе препаратами, высокоактивными в отношении MR-стафилококков [8].

Грамотрицательные бактерии, преимущественно энтеробактерии, псевдомонады и ацинетобактер, сохраняют существенную роль в этиологической структуре имплантат-ассоциированного воспаления. Выявлено большое видовое многообразие энтеробактерий, выделенных у пациентов с гнойными осложнениями, отмечено возрастание их роли в общей структуре возбудителей инфекционных осложнений после первичного эндопротезирования коленного сустава в 2016–2017 гг. Источниками энтеробактерий в стационаре обычно является сам пациент, поэтому не следует недооценивать роль эндогенного пути инфицирования. Наиболее тяжелые гнойно-воспалительные осложнения вызывают неферментирующие грамотрицательные бактерии, которые встречались в 16,1% случаев. Их клиническая значимость обусловлена полирезистентностью подавляющего большинства штаммов и широким спектром факторов вирулентности, среди которых высокая способность к адгезии с образованием биопленок. Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter spp.* часто обладают плазмидными антибиотикорезистентности и способны передавать их другим штаммам в составе ассоциатов, что значительно затрудняет эффективную антибиотикотерапию. Наличие ассоциаций микроорганизмов может свидетельствовать о неэффективности предшествующей антибактериальной терапии, способствующей селекции антибиотикорезистентных штаммов [9, 10].

Для выбора тактики лечения и антимикробной терапии значимой является идентификация трудных для лечения (Difficult-To-Treat — DTT) возбудителей, к которым относят рифампицин-устойчивые стафилококки, фторхинолон-устойчивые грамотрицательные бактерии, грибы *Candida spp.* [11].

**Заключение.** Наиболее значимыми этиологическими факторами в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного эндопротезирования коленного сустава являются грампозитивные кокки и грамотрицательные представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии.

**Конфликт интересов:** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Оптимизация тактики диагностического поиска и лечения скрытой перипротезной инфекции области коленного сустава». Регистрационный номер АААА-А18-118020290181-3.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования — И.В. Бабушкина, В.Ю. Ульянов; получение и обработка данных — И.В. Бабушкина; анализ данных — А.С. Бондаренко, Ю.А. Чирикova, Р.Г. Адиллов, Е.С. Купина; интерпретация результатов — И.В. Бабушкина, В.Ю. Ульянов, А.С. Бондаренко; написание статьи — И.В. Бабушкина, А.С. Бондаренко; утверждение рукописи для публикации — В.Ю. Ульянов.

### References (Литература)

1. Klyushin NM, Ababkov YuV, Ermakov AM. Paraprosthesis infection as a cause of revisionary interventions after total knee replacement: etiology, diagnostics and treatment. *The Transbaikal Medical Bulletin* 2015; 2: 189–197. Russian (Клюшин Н.М., Абабков Ю.В., Ермаков А.М. Парапротезная инфекция как причина ревизионных вмешательств после тотального эндопротезирования коленного сустава: этиология, диагностика, лечение. *ЭНИ Забайкальский медицинский вестник* 2015; 2: 189–197).
2. Norkin IA, Shpinyak SP, Girkalo MV, Varabash AP. Outcomes of Surgical Treatment of Infectious Complications after Large Joints Arthroplasty. *Reporter of Traumatology and Orthopedics named Priorov* 2014; 3: 67–71. Russian (Норкин И.А., Шпиняк С.П., Гиркало М.В., Барабаш А.П. Исходы хирургического лечения инфекционных осложнений тотального эндопротезирования крупных суставов. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2014; 3: 67–71).
3. Bozhkova SA. Modern principles of diagnostics and antibacterial therapy of prosthetic joint infection (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2011; 3: 126–136. Russian (Божкова С.А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекций протезированных суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России* 2011; 3: 126–136).

4. Bozhkova SA, Tikhilov RM, Krasnova MV, et al. Orthopedic implant-associated infection: the main etiological agents, local resistance and antimicrobial therapy recommendations. *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2013; 4: 5–15. Russian (Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В. и др. Ортопедическая имплантат-ассоциированная инфекция: ведущие возбудители, локальная резистентность и рекомендации по антимикробной терапии. *Травматология и ортопедия России* 2013; 4: 5–15).

5. Masters JP, Smith NA, Foguet P, et al. A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013 Jul; 14: 222. DOI: 10.1186/1471-2474-14-222.

6. Cancienne JM, Granadillo VA, Patel KJ, et al. Risk Factors for Repeat Debridement, Spacer Retention, Amputation, Arthrodesis, and Mortality after Removal of an Infected Total Knee Arthroplasty with Spacer Placement. *J Arthroplasty* 2017 Sep; S0883–5403 (17) 30760-X. DOI: 10.1016/j.arth.2017.08.037.

7. Ulyanov VYu, Luneva IO, Ulyanova EV. The film-forming ability of *Staphylococcus aureus* nosocomial strains. *International Journal of Fundamental and Applied Research* 2012; 5: 89. Russian (Ульянов В.Ю., Лунева И.О., Ульянова Е.В. Способность госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus* к пленкообразованию. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2012; 5: 89).

8. Ulyanov VYu. The film-forming ability of *Ps. aeruginosa* nosocomial strains. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy* 2012; 14 (2): 52. Russian (Ульянов В.Ю. Способность госпитальных штаммов *Ps. aeruginosa* к пленкообразованию. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2012; 14 (2): 52).

9. Babushkina IV, Mamonova IA, Gladkova EV. Etiological role of chronic osteomyelitis agents and copper nanoparticle influence on clinical *Staphylococcus aureus* strains. *Bulletin of Perm University. Biology* 2014; 2: 52–56. Russian (Бабушкина ИВ, Мамонова ИА, Гладкова ЕВ. Этиологическая роль возбудителей хронического остеомиелита и влияние наночастиц металлов на клинические штаммы *Staphylococcus aureus*. *Вестник Пермского университета. Серия: Биология* 2014; 2: 52–56).

10. Gordinskaya NA, Sabirova EV, Abramova NV, et al. Resistance of main pathogenic organisms in the Department of Purulent Osteology. *Voprosy travmatologii i ortopedii* 2012; 2 (1): 14–17. Russian (Гординская Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В. и др. Резистентность основных возбудителей инфекции в отделении гнойной остеологии. *Вопросы травматологии и ортопедии* 2012; 2 (1): 14–17).

11. Oliva A, Frustrand T, Tafin U, Maiolo EM, Jeddari S, Betrisey B, Trampuz A. Activities of fosfomycin and rifampin on planktonic and adherent *Enterococcus faecalis* strains in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (3): 1284–1293.