

17. Gangi A, Gonzalez R. Overview on Bone Sacral Tumors. In: Tumors of the Sacrum. Springer, Cham, 2017; p. 9–19.
18. Atalay B, et al. Sacral kyphoplasty for relieving pain caused by sacral hemangioma. *Spinal Cord* 2006; 44 (3): 196–200.
19. Babu R, et al. Spinal cavernous and capillary hemangiomas in adults. *Spine* 2013; 38 (7): 423–30.
20. Jiang L, et al. Diagnosis and treatment of vertebral hemangiomas with neurologic deficit: a report of 29 cases and literature review. *The Spine Journal* 2014; 14 (6): 944–54.
21. Acosta FL Jr, et al. Treatment of Enneking stage 3 aggressive vertebral hemangiomas with intralaminar spondylectomy: report of 10 cases and review of the literature. *Clinical Spine Surgery* 2011; 24 (4): 268–75.

УДК 616–093/–098:616.94:617–089.844:611.728.3

Оригинальная статья

РОЛЬ МИКРОБНЫХ АССОЦИАЦИЙ В РАЗВИТИИ ИМПЛАНТАТ-АССОЦИИРОВАННОЙ ИНФЕКЦИИ 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 клиничко-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; **И. А. Мамонова** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник отдела фундаментальных и клиничко-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук; **С. П. Шпиняк** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, врач травматолог-ортопед травматолого-ортопедического отделения №4, кандидат медицинских наук; **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.

THE ROLE OF MICROBIAL ASSOCIATIONS IN THE DEVELOPMENT OF IMPLANT-ASSOCIATED INFECTION 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, Senior Research Assistant of the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Candidate of Medical Science; **A. S. Bondarenko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Vice-Dean of General Medicine Faculty and of Clinical Psychology Faculty; **I. A. Mamonova** — 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, Junior Research Assistant, Candidate of Biological Science; **S. P. Shpinyak** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Traumatologist and Orthopedist of the Fourth Department of Traumatology and Orthopedics, Candidate of Medical Sciences; **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.

Дата поступления — 24.08.2018 г.

Дата принятия в печать — 06.09.2018 г.

Бабушкина И. В., Бондаренко А. С., Мамонова И. А., Шпиняк С. П., Ульянов В. Ю. Роль микробных ассоциаций в развитии имплантат-ассоциированной инфекции после первичного эндопротезирования коленного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (3): 492–497.

Цель: изучить роль микробных ассоциаций в этиологии имплантат-ассоциированной инфекции, особенности их антибиотикорезистентности, предложить информативные методики микробиологической диагностики микст-инфекций. **Материал и методы.** Изучены образцы биологического материала от 488 пациентов с инфекционными осложнениями после эндопротезирования коленного сустава. Выделение и идентификацию микроорганизмов осуществляли с помощью анализатора BD BBL™ Crystal™ AutoReader и панелей Crystal™ Enteric / Nonfermenter ID Kit, Crystal™ Gram-Positive ID Kit. **Результаты.** Полиэтиологические инфекционные осложнения составляют 21,4–24,8% от всех случаев имплантат-ассоциированной инфекции; микробные ассоциации характеризуются широким спектром входящих в них микроорганизмов и разнообразными компонентными профилями. Удельный вес клинически значимых возбудителей — метициллин-резистентных золотистых стафилококков, полирезистентных энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий достоверно ($p < 0,05$) выше среди ассоциатов (38,2, 25,2, 64,3, 72,8% соответственно), чем в монокультуре (18,2, 11,8, 47,5, 58,3% соответственно). **Заключение.** Организация мониторинга полиэтиологических имплантат-ассоциированными инфекций с изучением структуры микробных ассоциаций их антибиотикорезистентности является необходимым условием оптимизации диагностики и этиотропной терапии данной патологии.

Ключевые слова: имплантат-ассоциированное воспаление, ассоциаты, антибиотикорезистентность, первичное эндопротезирование, коленный сустав.

Babushkina IV, Bondarenko AS, Mamonova IA, Shpinyak SP, Ulyanov VYu. The role of microbial associations in the development of implant-associated infection after primary total knee replacement. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (3): 492–497.

Aim: to study the role of microbial associations in the etiology of implant-associated infection, the peculiarities of associates antibiotic resistance, to propose informative methods for the microbiological diagnostics of mixed infections. **Material and Methods.** The biological samples from 488 patients with infectious complications after total knee replacement were studied. Microorganisms were isolated and identified using a BD BBL™ Crystal™ AutoReader analyzer and Crystal™ Enteric / Nonfermenter ID Kit, Crystal™ Gram-Positive ID Kit panels. **Results.** Polyetiologous infectious complications comprise up to 21.4–24.8% out of the total number of implant-associated infection cases; microbial associations have broad microbial spectrum and various component structure. Specific gravity of clinically significant microorganisms — methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, polyresistant enterobacteria and nonfermentative Gram-

negative bacteria is statistically higher ($p < 0.05$) among the associates (38.2, 25.2, 64.3 and 72.8% respectively) than in monocultures (18.2, 11.8, 47.5 and 58.3% respectively). Microbiological methods should be modified in order to verify polyetiological implant-associated infection. *Conclusion.* The organization of microbiological monitoring of polyetiological implant-associated infections with detailed study of microbial associations structure, the monitoring of associates antibiotic resistance is necessary to optimize the diagnostics and causal treatment of this pathology.

Key words: implant-associated infection, associates, antibiotic resistance, primary replacement, knee joint.

Введение. Инфекционно-воспалительные осложнения после первичного эндопротезирования коленного сустава являются клинически и социально важной проблемой с учетом общей мировой тенденции к быстрому росту количества эндопротезирований, больших финансовых затрат на лечение и тяжелых последствий для пациента [1–3]. Диагностика инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования крупных суставов затруднена в связи с отсутствием достоверных диагностических критериев, специфичных для имплантат-ассоциированной инфекции [4]. Такая особенность перипротезной инфекции, как склонность ее возбудителей к формированию биопленок, обеспечивает повышенную выживаемость микроорганизмов в присутствии антибиотиков за счет ухудшения доступа препарата, а также создает возможность перераспределения генов антибиотикорезистентности через внехромосомные элементы в пределах биопленки [5]. Также значительно затрудняет microbiological верификацию диагноза тот факт, что при мониторинге имплантат-ассоциированного воспаления редко принимается во внимание полиэтиологичный характер инфекции. Доля микробных ассоциаций в этиологии имплантат-ассоциированной инфекции, по данным разных авторов, составляет от 3,5 до 78%, причем количество микст-инфекций в структуре воспаления постоянно возрастает [6]. В ряде исследований доказывается, что ассоциированные инфекции характеризуются менее благоприятным клиническим течением за счет быстрой адаптации штаммов-ассоциатов в очагах воспаления и взаимного потенцирования их вирулентных и патогенных свойств [7]. Для микст-инфекций после эндопротезирования крупных суставов характерны особенности устойчивости к антибиотикам в виде накопления разнообразных хромосомных и внехромосомных генетических детерминант, контролирующих антибиотикорезистентность [8].

Отсутствие microbiological и эпидемиологического контроля за микст-инфекциями, объективных данных об особенностях течения и диагностике подобных процессов приводит к отсутствию настороженности в отношении полиэтиологичного характера инфекционных осложнений эндопротезирования [9]. Для оптимизации диагностики имплантат-ассоциированной инфекции актуальными являются исследования по оценке роли микробных ассоциаций в этиологии имплантат-ассоциированной инфекции, изучению структуры ассоциатов, особенностям антибиотикорезистентности штаммов-ассоциатов, оптимизации методологических подходов к microbiological диагностике полиэтиологичного воспалительного процесса.

Цель: оценить этиологическую роль, структуру и состав микробных ассоциаций при имплантат-ассоциированной инфекции, особенности антибиотикорезистентности возбудителей полиэтиологических инфекций, предложить информативные методики

для их microbiological диагностики после эндопротезирования коленного сустава.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов microbiological исследования образцов клинического материала, полученного от 488 пациентов с имплантат-ассоциированной инфекцией после первичного эндопротезирования коленного сустава, находившихся на лечении в НИИ-ТОИ СГМУ Минздрава России в период 2014–2017 гг. В качестве образцов биологического материала использовали отделяемое свищей, поверхностных и интраоперационных ран, тканевые биоптаты, аспират, смывную жидкость с удаленных компонентов эндопротезов после ультразвуковой обработки. Взятие биоптатов мягких тканей осуществляли во время операции из 2–6 участков операционной раны от каждого пациента, затем осуществляли их гомогенизацию в изотоническом растворе, высеив на питательные среды в количестве 0,3 мл. Фрагменты удаленных эндопротезов помещали в стерильный пакет с 20–70 мл стерильного 0,9% раствора NaCl, обрабатывали с помощью ультразвуковой установки «УЗУМИ-2» (ТРИМА, Россия) в течение 10–20 минут при частоте колебаний 37 кГц, жидкость высеивали в количестве 0,3 мл на плотные питательные среды и среду обогащения.

Идентификацию микроорганизмов проводили в соответствии с приказом МЗ СССР №535. Высев исследуемого материала производили на дифференциально-диагностические питательные среды: 5%-ный кровяной агар (основа агара Agar nutrient (Becton Dickinson, США)), среду Эндо (Endo Agar, Special (Hi Media, Индия)), желточно-солевой агар (основа агара Gelatin Mannitol Salt Agar (Staphylococcus agar №110) (Hi Media, Индия) — инкубировали при 37°C до 14 суток. При появлении бактериального роста изучали морфологические и культуральные свойства микроорганизмов; окраску по Граму проводили с помощью набора реагентов «ЭКОлаб» (Россия). Идентификацию возбудителей осуществляли с помощью анализатора BD BBL™ Crystal™ AutoReader и панелей Crystal™ Enteric / Nonfermenter ID Kit, Crystal™ Gram-Positive ID Kit. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли в соответствии с диско-диффузионным методом с использованием Mueller-Hinton-Agar и сенсидисков (Becton Dickinson, США). Чувствительность к метициллину определяли с использованием набора MeReSa Agar Base, MRSA Alert (Индия).

Полученные данные регистрировали в виде электронных таблиц MS Office Excel, 2007 (Microsoft, США), обрабатывали с использованием системы Statistica for Windows (версия 10). Сопоставление частотных характеристик для оценки факторов влияния на зависимую переменную проводили с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса. Различия показателей между группами принимали за достоверные при $p < 0,05$.

Результаты. Изучено 2035 образцов биологического материала от 488 пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями после первичного тотального эндопротезирования коленного сустава

Ответственный автор — Бабушкина Ирина Владимировна
Тел.: +7 (927) 1010771
E-mail: sarniito@yandex.ru

Видовой состав возбудителей полиэтиологических и моноэтиологических имплантат-ассоциированных инфекций

Виды микроорганизмов	Удельный вес в этиологической структуре имплантат-ассоциированной инфекции, количество штаммов, абс. (%)			
	2014–2015 гг.		2016–2017 гг.	
	монокультура (n=284)	ассоциаты (n=136)	монокультура (n=398)	ассоциаты (n=550)
<i>S. aureus</i>	121 (42,6%)	41 (30,1%)	162 (38,6%)	189* (34,4%)
<i>S. epidermidis</i>	74 (26,1%)	35 (25,7%)	108 (31,8%)	127* (26,4%)
Enterobacteriaceae spp.	34 (11,9%)	19 (13,9%)	47 (10,8%)	37 (6,7%)
<i>P. aeruginosa</i>	18 (6,3%)	11 (8,1%)	34 (7,8%)	25 (4,5%)
<i>Acinetobacter</i> spp.	11 (3,8%)	7 (5,1%)	18 (4,2%)	19 (6,0%)
<i>Streptococcus</i> spp.	23 (8,1%)	14 (10,3%)	23 (5,3%)	122* (22,2%)
<i>Candida</i> spp.	3 (1,1%)	9 (6,6%)	6 (1,4%)	31 (9,9%)
Общее количество	284	136	534	550

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с количеством штаммов-ассоциатов данного вида в 2014–2015 гг.

(средний возраст $61,3 \pm 6,4$ года, 32% мужчин). Отмечено, что в 39,3% образцов биологического материала выделена монокультура микроорганизмов, в 23,7% случаев обнаружена микробная ассоциация, 37% образцов биологического материала не дали бактериального роста. При анализе структурного профиля ассоциаций отмечено преобладание 2-компонентных ассоциаций, которые были выделены в 18,3% случаев; ассоциации из 4–6 компонентов (многокомпонентные) выделены в 4,7% случаев.

Общее количество и таксономическая принадлежность микробных штаммов, выделенных из образцов биологического материала, полученных от пациентов с имплантат-ассоциированной инфекцией в составе монокультуры и ассоциатов, отражены в табл. 1.

Отмечен статистически достоверный рост ($p < 0,05$) доли микробных ассоциатов в этиологической структуре возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции в 2016–2017 гг. по сравнению с периодом 2014–2015 гг за счет возрастания количества грамположительных кокков (*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp.) в составе ассоциатов.

При полиэтиологических инфекциях выделен широкий спектр микроорганизмов (более 30 видов). Среди ассоциатов преобладали грамположительные кокки: представители *Staphylococcus* spp. составляли 48,3–55,8%, также в значительном количестве были представлены энтеробактерии и неферментирующие грамотрицательные бактерии: суммарно 25,4–28,7% от всех ассоциатов. При оценке качественного состава ассоциаций установлены наиболее частые сочетания основных возбудителей: за исследуемый период 18,5% штаммов *Staphylococcus* выделены в ассоциации с другими грамположительными кокками, 11,7% штаммов — в сочетании с энтеробактериями, 8,9% штаммов — в сочетании с неферментирующими грамотрицательными бактериями.

Подсчитан коэффициент ассоциативности, характеризующий степень участия микроорганизмов каждого вида в ассоциациях. Показатель представляет отношение количества штаммов данного вида в составе ассоциатов к общему числу выделенных штаммов этого вида. За период наблюдения коэффициент ассоциативности изолятов *S. aureus* увеличился с 25,4 до 35,7%, штаммов *S. epidermidis* — с 32,1 до

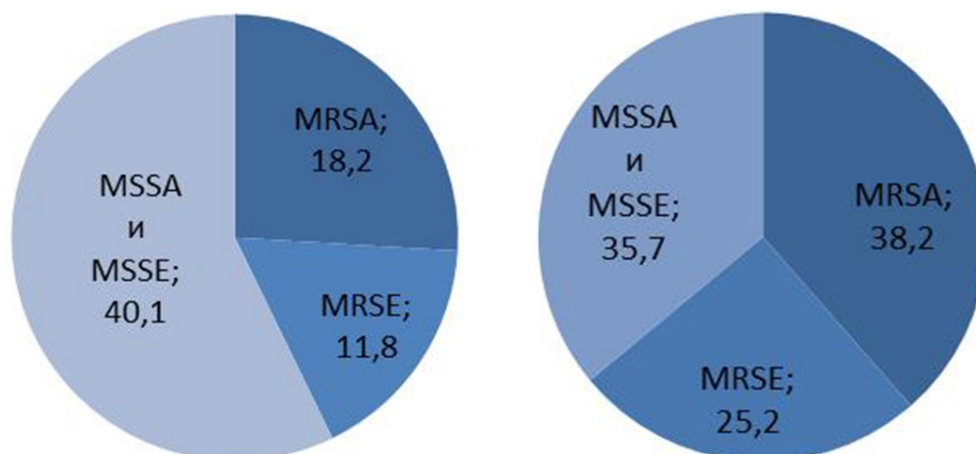
46,7%, что свидетельствует о средней активности участия клинически значимых возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции в ассоциациях и их этиологической значимости как в виде монокультур, так и в виде ассоциатов. Высокий критерий ассоциативности (38,7–51,4%) был характерен для неферментирующих грамотрицательных бактерий рода *Acinetobacter*. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* в виде монокультуры встречались спорадически, их коэффициент ассоциативности составил 75,5–83,8%. Некоторые виды энтеробактерий (*Proteus* spp., *Klebsiella* spp.) встречались только в составе ассоциаций (коэффициент ассоциативности 100%).

Проведенный анализ роли микробных ассоциаций в этиологии инфекционного воспаления определил необходимость изучения чувствительности к антибиотикам возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции, входящих в состав ассоциатов.

Активное изучение метициллинорезистентности обусловлено ее высокой клинической значимостью и повсеместным ростом распространенности метициллин-резистентных штаммов стафилококков, которые являются наиболее сложными для выбора эффективной этиотропной терапии. Результаты распределения метициллиноустойчивых изолятов и штаммов, чувствительных к метициллину, среди монокультур и ассоциатов представлены на рисунке (слева и справа соответственно).

Доля метициллин-резистентных штаммов в составе ассоциатов достоверно выше ($p < 0,05$) как среди *S. aureus*, так и среди штаммов *S. epidermidis* по сравнению со штаммами, выделенными в виде монокультуры. В связи с ассоциированной устойчивостью метициллин-резистентных штаммов к бета-лактамам и антибиотикам других групп проведен мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину, и метициллиноустойчивых штаммов *S. epidermidis*, как наиболее значимых в эпидемиологическом отношении (табл. 2).

Следует отметить, что у штаммов *Staphylococcus* spp., выделенных в составе микробных ассоциаций и в виде монокультуры, чувствительность к антибактериальным препаратам существенно различается, причем более значительные изменения профиля резистентности выявлены для штаммов *S. aureus*, устойчивых к метициллину. Устойчивость метицил-



Количество метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных в виде монокультуры (рисунок слева) и в составе ассоциатов (рисунок справа), %

Таблица 2

Резистентность штаммов *S. aureus* и *S. epidermidis* с учетом чувствительности к метициллину

Антибиотик	Количество резистентных штаммов, абс.			
	Штаммы <i>S. aureus</i> , устойчивые к метициллину (n=176)		Штаммы <i>S. epidermidis</i> , устойчивые к метициллину (n=115)	
	монокультура (n=91)	ассоциаты (n=85)	монокультура (n=59)	ассоциаты (n=56)
Тетрациклин	12	31*	28	39**
Эритромицин	21	66*	34	47
Ципрофлоксацин	67	65	30	31
Клиндамицин	39	45	32	43
Гентамицин	24	68*	27	54**
Рифампицин	38	40	28	49
Моксифлоксацин	42	49	23	36
Ко-тримоксазол	12	21	18	48
Фосфомицин	19	64*	7	24**
Ванкомицин	17	19	15	23
Линезолид	0	0	0	0
Тигециклин	0	0	0	0

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении со штаммами *S. aureus*, устойчивыми к метициллину, в виде монокультуры; ** — $p < 0,05$ при сравнении со штаммами *S. epidermidis*, устойчивыми к метициллину, в виде монокультуры.

линоустойчивых штаммов обоих исследуемых видов была высокой к фторхинолонам (67–85%), рифампицину (47–63%), эритромицину (28–73%). Высокую активность сохранил ванкомицин, к которому были чувствительны 73–94% штаммов. Не выявлено штаммов, устойчивых к линезолиду и тигециклину. Уровень резистентности штаммов, устойчивых к метициллину (как *S. aureus*, так и *S. epidermidis*), тетрациклину, гентамицину и фосфомицину, был достоверно ($p < 0,05$) выше среди штаммов-ассоциатов, чем у изолятов в виде монокультуры. Количество штаммов, устойчивых к эритромицину, достоверно ($p < 0,05$) выше отмечали среди метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*, входящих в состав ассоциатов.

Представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии имеют значительный удельный вес в общей структуре полиэтиологической имплантат-ассоциирован-

ной инфекции. Изучение профиля антибиотикорезистентности данных возбудителей имеет большое значение при выборе эффективной этиотропной терапии. Профиль антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий-ассоциатов в сравнении с изолятами, выделенными в виде монокультуры, представлен в табл. 3.

Мониторинг чувствительности к антибиотикам грамотрицательных бактерий, являющихся возбудителями имплантат-ассоциированной инфекции, выявил высокий уровень устойчивости к ампициллину и амоксициллину (83,5–91,2%), цефалоспорином (42,4–67,1%), фторхинолонам (54,7–61,3%) как у возбудителей в виде монокультуры, так и у ассоциатов. Отмечены различия в спектре антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий в виде монокультуры и ассоциатов. Штаммы энтеробактерий и НГОБ в составе ассоциатов обладали достоверно ($p < 0,05$) более высоким уровнем устойчивости к це-

Резистентность штаммов грамотрицательных бактерий

Антибиотики	Количество резистентных штаммов, абс.			
	Энтеробактерии (n=139)		Неферментирующие грамотрицательные бактерии, (n=143)	
	монокультура (n=83)	ассоциаты (n=56)	монокультура (n=81)	ассоциаты (n=62)
Ампициллин	64	51	73	58
Амоксициллин /клавулонат	79	52	77	62
Цефазолин	33	39*	63	59**
Цефотаксим	55	41	59	54
Цефтриаксон	27	29	46	51**
Цефтазидим	28	37*	50	57**
Цефоперазон	20	22	44	52**
Цефепим	34	34*	58	56**
Имипенем	19	25	38	34
Меропенем	16	19	30	29
Гентамицин	38	24	53	57
Амикацин	23	24	48	50
Ципрофлоксацин	20	32	41	52**

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с энтеробактериями в виде монокультуры; ** — $p < 0,05$ при сравнении с неферментирующими грамотрицательными бактериями в виде монокультуры.

фазолину, цефтазидиму и цефепиму. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий также резистентность к цефтриаксону и ципрофлоксацину среди ассоциантов достоверно ($p < 0,05$) превышала устойчивость возбудителей, выделенных в виде монокультуры.

В 2016–2017 гг. внесены изменения в методологию бактериологического исследования, начато микробиологическое изучение тканевых биоптатов мягких тканей с их гомогенизацией и исследование смывной жидкости с удаленных компонентов эндопротезов после ультразвуковой обработки. Использование данных методик имеет патогенетическое обоснование и направлено на деструкцию микробной биопленки. Наиболее часто микробные ассоциации выделяли из смывной жидкости с удаленных компонентов эндопротезов после ультразвуковой обработки (в 51,4% случаев), из гомогенизированных тканевых биоптатов (в 42,3% случаев). При этом частота выделения ассоциатов из отделяемого ран и аспиратов из полости суставов составляла 8,1–11,7% на протяжении всего периода исследования. Эти данные позволяют предположить, что рост доли ассоциатов в общей структуре возбудителей имплантат-ассоциированной инфекции в 2016–2017 гг. произошел в определенной мере за счет использования более информативных методик микробиологической диагностики, позволяющих охарактеризовать возбудителей имплантат-ассоциированного воспаления в sessильной форме. В период 2016–2017 гг. также значимо ($p < 0,05$) увеличилась доля ассоциаций с тремя и более возбудителями по сравнению со структурой образцов, выделенных в 2014–2015 гг.

Обсуждение. Исследование показало, что полиэтиологические инфекционно-воспалительные осложнения на протяжении периода исследования составляли 21,4–24,8% от всех случаев имплантат-ассоциированной инфекции после эндопротезирова-

ния коленного сустава, что подтверждает их большое значение в этиологической структуре инфекционного воспаления. Микробные ассоциации, выделенные при имплантат-ассоциированной инфекции, характеризовались широким видовым спектром входящих в них микроорганизмов и различным комбинационным составом ассоциатов.

В компонентной структуре ассоциатов преобладающими возбудителями являлись *S. aureus* и *S. epidermidis* (32,7 и 26,1% соответственно), однако грамположительные кокки характеризовались средней активностью участия в ассоциациях (коэффициент ассоциативности 33,6 и 41,8% соответственно) и имели этиологическое значение как в виде монокультур, так и в виде ассоциатов. Высокий критерий ассоциативности характерен для неферментирующих грамотрицательных бактерий рода *Acinetobacter* (51,8%), некоторых видов энтеробактерий (*Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*) (100%), дрожжеподобных грибов рода *Candida* (75,5–83,8%).

В микробных ассоциациях, вызывающих инфекционно-воспалительные осложнения после эндопротезирования коленного сустава, активно участвуют эпидемиологически актуальные и клинически важные возбудители — метициллин-резистентные коагулазоположительные и коагулазоотрицательные стафилококки, полирезистентные представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии. При сравнительном мониторинге резистентности возбудителей моноэтиологической и полиэтиологической имплантат-ассоциированной инфекции установлено, что удельный вес устойчивых к метициллину стафилококков, полирезистентных энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий достоверно ($p < 0,05$) выше среди ассоциатов (38,2, 25,2, 64,3, 72,8% соответственно), чем среди возбудителей инфекционных

осложнений, представленных в виде монокультуры (18,2, 11,8, 47,5, 58,3% соответственно).

По данным других авторов, рост инфекций, вызванных смешанной флорой, выявляется не только при глубокой перипротезной инфекции, но и при поверхностной раневой инфекции, инфекционных осложнениях после полостных операций, посттравматических нагноениях. При этом отмечают тяжелое течение, резистентность к антибиотикотерапии и склонность к генерализации подобных инфекций [2–4].

Учитывая важную роль ассоциатов микроорганизмов в этиологической структуре имплантат-ассоциированной инфекции, высокий удельный вес полирезистентных и клинически значимых возбудителей среди ассоциатов, провели сравнительное изучение информативности микробиологических методик в отношении микст-инфекций. Установлено, что патогенетически обоснованные методики, такие как исследование гомогенизированных тканевых биоптатов и смывной жидкости с компонентов эндопротезов после ультразвуковой обработки, позволяют повысить информативность микробиологической верификации диагноза полиэтиологичной имплантат-ассоциированной инфекции.

Организация микробиологического мониторинга за полиэтиологичными имплантат-ассоциированными инфекциями, обладающими эпидемиологическими, микробиологическими и клиническими отличиями от моноэтиологичных инфекций, с углубленным изучением структуры микробных ассоциаций, мониторингом антибиотикорезистентности ассоциатов является необходимым условием оптимизации диагностики и этиотропной терапии инфекционного воспаления.

Заключение. Инфекционно-воспалительные осложнения, вызванные ассоциатами микроорганизмов, имеют большое значение в общей этиологической структуре имплантат-ассоциированной инфекции после эндопротезирования коленного сустава. В микробных ассоциациях, выделенных из биологического материала, полученного от пациентов с имплантат-ассоциированной инфекцией, с большей частотой, чем в монокультуре, представлены эпидемиологически актуальные и клинически значимые возбудители: метициллин-резистентные стафилококки, полирезистентные представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующих грамотрицательных бактерий. Серьезная эпидемиологическая и клиническая проблема, которую представляют микст-инфекционные осложнения после эндопротезирования крупных суставов, предполагает изменение методологии проведения бактериологических исследований и структуры исследуемых образцов для повышения информативности микробиологической диагностики в случае полибактериального инфицирования.

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 и интерпретация результатов — И.В. Бабушкина, В.Ю. Ульянов, С. П. Шпиняк, А.С. Бондаренко,

И.А. Мамонова; написание статьи — И.В. Бабушкина, А.С. Бондаренко; утверждение рукописи для публикации — В.Ю. Ульянов.

References (Литература)

1. Afinogenova AG, Darovskaya EN. Microbial biofilms of wounds: status of the issue. *Traumatology and orthopedics of Russia* 2011; (3): 119–25. Russian (Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса. *Травматология и ортопедия России* 2011; (3): 119–25).
2. Bozhkova SA. Modern principles of diagnostics and antibacterial therapy of prosthetic joint infection (review). *Traumatology and orthopedics of Russia* 2011; (3): 126–36. Russian (Божкова С. А. Современные принципы диагностики и антибактериальной терапии инфекции протезированных суставов (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России* 2011; (3): 126–36).
3. Tikhilov RM, Shubnyakov II, Kovalenko AN, et al. The register of total hip replacement of Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden (2007-2012). *Traumatology and orthopedics of Russia* 2013; (3): 167–190. Russian (Тихилов Р. М., Шубняков И. И., Коваленко А. Н. и др. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р. Р. Вредена за 2007–2012 годы. *Травматология и ортопедия России* 2013; (3): 167–190).
4. Shpryukova ON. Microbiological and epidemiological peculiarities of microbial associations in suppurative septic infections: PhD abstract. Nizhny Novgorod, 2004; 23 p. Russian (Шпрыкова О. Н. Микробиологические и эпидемиологические особенности микробных ассоциаций при гнойно-септических инфекциях: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н. Новгород, 2004; 23 с.).
5. Babushkina IV, Chebotareva EG, Borodulina EV, et al. Studying the effect of metal nanoparticles on the antibiotic susceptibility of microorganism clinical cultures. *Journal of new medical technologies* 2011; (18) 3: 258–60. Russian (Бабушкина И. В., Чеботарева Е. Г., Бородулина Е. В. и др. Изучение влияния наночастиц металлов на чувствительность к антибиотикам клинических штаммов микроорганизмов. *Вестник новых медицинских технологий* 2011; (18) 3: 258–60).
6. Babushkina IV, Bondarenko AS, Shpinyak SP, et al. Microbiological diagnostic criteria of infectious inflammatory complications after total knee replacement in the aspect of periprosthetic joint infection (PJI) pathogenesis. *Journal of experimental and clinical surgery* 2018; 3 (11): 186–92. Russian (Бабушкина И. В., Бондаренко А. С., Шпиняк С. П. и др. Микробиологические критерии диагностики инфекционно-воспалительных осложнений после эндопротезирования коленного сустава с учетом патогенетических особенностей имплантат-ассоциированной инфекции. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2018; 3 (11): 186–92. DOI: 10.18499/2070-478X-2018-11-3-186-192).
7. Norkin IA, Shpinyak SP, Girkalo MV, et al. Outcomes of Surgical Treatment of Infectious Complications after Large Joints Arthroplasty. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics* 2014; (3): 67–71. Russian (Норкин И. А., Шпиняк С. П., Гиркало М. В. и др. Исходы хирургического лечения инфекционных осложнений тотального эндопротезирования крупных суставов. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова* 2014; (3): 67–71).
8. Babushkina IV, Mamonova IA, Gladkova EV, et al. The rationale for a complex approach to local treatment of septic inflammatory complications. *International journal of applied and fundamental research* 2017; 4–3: 501–5. Russian (Бабушкина И. В., Мамонова И. А., Гладкова Е. В. и др. Обоснование комплексного подхода к местному лечению гнойно-воспалительных осложнений. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2017; 4–3: 501–5).
9. Babushkina IV, Bondarenko AS, Ulyanov VYu. 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): 30–4. Russian (Бабушкина И. В., Бондаренко А. С., Ульянов В. Ю. Этиологическая роль условно-патогенной микрофлоры в патогенезе имплантат-ассоциированного воспаления у больных после первичного эндопротезирования коленного сустава. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; (14) 1: 30–4).